

# کاربرد چارچوب‌های فلزی-آلی (MOFs) در ترمیم زخم‌های دیابتی: مرور ساختار، عملکرد و چالش‌های بالینی

محمدعلی قاسم‌زاده\*<sup>۱</sup>، سیما بنی‌هاشمیان<sup>۱</sup>، الهام اصغری<sup>۱</sup>، مهسا جواهریان<sup>۱</sup>

## مقاله مروری

**مقدمه:** زخم‌ها پدیده شایع و اجتناب‌ناپذیری هستند که در نتیجه آسیب بافتی ایجاد می‌شوند. اگرچه برای افراد مبتلا به دیابت این آسیب‌ها می‌توانند منجر به مشکلات جدی در سلامتی شود. در مبتلایان به دیابت نوع ۲، انسولین کافی برای حفظ سطح طبیعی گلوکز خون تولید نمی‌شود، در نتیجه قند موجود در خون جذب نمی‌شود و میزان قند یا گلوکز در خون بالا می‌رود. با گذشت زمان، این مسئله باعث آسیب به برخی از اعضای بدن و ایجاد زخم می‌شود. یکی از روش‌های بهبود زخم‌های ناشی از دیابت، استفاده از چارچوب‌های فلزی-آلی می‌باشد. چارچوب‌های فلزی-آلی دسته‌ای از مواد متخلخل هستند که از یون‌های فلزی متصل به بخش‌های آلی تشکیل شده‌اند. خواص منحصر به فردشان، آن‌ها را به کاندیدهای امیدوار کننده‌ای برای بهبود زخم‌های دیابتی از طریق مکانیسم‌های تحویل اکسیژن، انتشار کنترل شده دارو، خواص ضد میکروبی، و داربست برای بازسازی بافت، تبدیل می‌کند. تحقیقات مداوم در مورد طراحی، عملکرد، و زیست‌سازگاری آن‌ها برای گسترش پتانسیل کامل آن‌ها در کاربردهای بالینی ضروری است و در نهایت نتایج را برای بیماران مبتلا به دیابت بهبود می‌بخشد. با توجه به اهمیت بیماری دیابت و بحث ترمیم زخم‌های مربوط به آن، در این مقاله مروری قصد بر این است به اهمیت و روش‌های ترمیم زخم توسط چارچوب‌های فلزی-آلی پرداخته شود.

**نتیجه‌گیری:** در مجموع، توانایی چارچوب‌های فلزی-آلی در ذخیره‌سازی عوامل درمانی، ایجاد اثرات ضدالتهابی، و ایفای نقش به‌عنوان سیستم تحویل فلز و داربست بازسازی بافت، آن‌ها را به گزینه‌هایی امیدوارکننده در مدیریت زخم‌های دیابتی تبدیل کرده است.

**واژه‌های کلیدی:** چارچوب‌های فلزی-آلی، ترمیم زخم‌های دیابتی، جراحی، انسولین

**ارجاع:** قاسم‌زاده محمدعلی، بنی‌هاشمیان سیما، اصغری الهام، جواهریان مهسا. کاربرد چارچوب‌های فلزی-آلی (MOFs) در ترمیم زخم‌های دیابتی: مرور ساختار، عملکرد و چالش‌های بالینی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۵؛ ۳۴ (۱): ۹۸۰۲-۹۷۷۵.

۱- گروه شیمی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۲۱۵۳۲۸۹۸، پست الکترونیکی: ma.ghasemzadeh@iau.ac.ir، صندوق پستی: ۳۶۴-۳۷۱۸۵

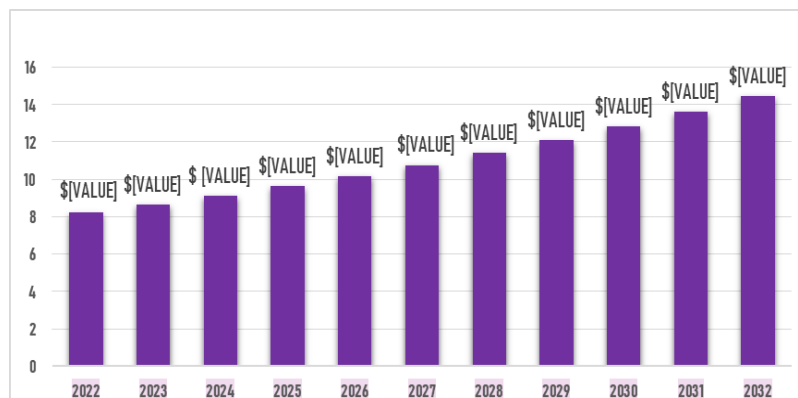
## مقدمه

زخم به‌عنوان هر آسیبی به بدن و معمولاً آسیب به اپیدرم پوست (مانند بریدگی، ضربه و غیره) که آناتومی و عملکرد طبیعی آن را مختل می‌کند، تعریف می‌شود. زخم‌ها بر اساس علت اصلی تشکیل زخم به زخم‌های باز یا بسته، و بر اساس فیزیولوژی ترمیم زخم، به زخم‌های حاد یا مزمن طبقه‌بندی می‌شوند. زخم حاد آسیبی به پوست است که به‌طور ناگهانی و نه در طول زمان ایجاد می‌شود. با سرعت قابل پیش‌بینی و مورد انتظار، روند عادی بهبود زخم، التیام می‌یابد. زخم‌های حاد می‌توانند در هر جایی از بدن ایجاد شوند و از خراش‌های سطحی تا زخم‌های عمیق که به رگ‌های خونی، اعصاب و ماهیچه‌ها آسیب می‌رسانند متفاوت است. زخم‌های حاد که به زخم‌های جراحی، زخم‌های تصادفی، زخم‌های سوختگی و همچنین آسیب‌های شیمیایی، الکتریکی و حرارتی طبقه‌بندی می‌شوند، تحت فرآیندهای طبیعی التهاب، تکثیر بافت و بازسازی قرار می‌گیرند. همه این فرآیندها به‌موقع اتفاق می‌افتد. زخم مزمن زخمی است که بر خلاف زخم حاد در یک مجموعه منظم از مراحل و در مدت زمان قابل پیش‌بینی بهبود نمی‌یابد. زخم‌های مزمن به‌دلیل عدم پیشرفت طبیعی مراحل بهبودی و عفونت موضعی زمان زیادی طول می‌کشد تا بهبود یابند. زخم‌های مزمن گاهی اوقات در یک یا چند مرحله از بهبود زخم گیر می‌کنند. به‌عنوان مثال، زخم‌های مزمن اغلب برای مدت طولانی در مرحله التهاب باقی می‌مانند. زخم‌های وریدی و شریانی، زخم‌های دیابتی و زخم‌های فشاری تنها چند نمونه از انواع زخم‌های مزمن هستند (۱). از آنجایی که زخم‌های مزمن اغلب در بیماران دیابتی به‌دلیل اختلال در بهبود زخم ایجاد می‌شود، از این‌رو، نیاز به جایگزین‌های درمانی برای درمان‌های موجود فعلی که اگرچه متنوع هستند، اما روند ترمیمی سریع و قطعی را تضمین نمی‌کنند، ضروری به‌نظر می‌رسد. در بسیاری از افراد مبتلا به دیابت، زخم‌هایی ایجاد می‌شود که دیر التیام می‌یابند، خوب نمی‌شوند و یا هرگز بهبود نمی‌یابند. گاهی ممکن است عفونت ایجاد شود. عفونت می‌تواند به بافت و استخوان نزدیک زخم گسترش یابد و یا به مناطق

دورتر بدن برسد. در برخی موارد، اگر فردی مراقبت‌های اورژانسی دریافت نکند، عفونت می‌تواند تهدید کننده زندگی و یا حتی کشنده باشد. حتی زمانی که عفونت در زخم ایجاد نمی‌شود، بهبود آهسته می‌تواند بر سلامت کلی و کیفیت زندگی فرد تأثیر منفی بگذارد. دیابت یک بیماری متابولیک مزمن شایع است که با هایپرگلیسمی طولانی‌مدت منجر به عواقب درازمدت سلامتی می‌شود. هنگامی که گلوکز خون به‌طور دائم بالا بماند، عملکرد گلبول‌های سفید را مختل می‌کند. وقتی گلبول‌های سفید قادر به عملکرد صحیح نباشند، بدن کمتر قادر به مبارزه با باکتری‌ها و بستن زخم‌ها است. دیابت کنترل‌نشده نیز ممکن است بر گردش خون تأثیر بگذارد و باعث حرکت کندتر خون شود، که این امر بدن را برای رساندن مواد مغذی به زخم‌ها دشوارتر می‌کند. همچنین محیط هایپرگلیسمی، باعث تشکیل بیوفیلم تجمع سلول‌های میکروارگانیزمی متصل به یک سطح که توسط مواد پلیمری خارج از سطح پوشیده شده‌اند و این مورد نیز به نوبه خود درمان زخم‌های دیابتی را دشوار می‌کند (۲). در نتیجه، جراحات به آرامی بهبود می‌یابند یا ممکن است اصلاً التیام نیابند. در بیماران مبتلا به دیابت، اختلال در ترمیم زخم یک نگرانی شایع و جدی است زیرا منجر به زخم پا و زخم وریدی می‌شود. ترکیبی از بهبود آهسته و کاهش حس در ناحیه زخم، به‌طور قابل توجهی خطر عفونت را افزایش می‌دهد. بنابراین، زخم دیابتی خطر عوارض شدیدی مانند عفونت و قطع عضو را افزایش می‌دهد. زخم پای دیابتی به‌دلیل هایپرگلیسمی مداوم و عوارض دیابت مرتبط، از جمله اختلال در سد و عفونت، استرس اکسیداتیو بالا، نوروپاتی آسیب عصبی ناشی از بیماری دیابت و عوارض میکروواسکولار بیماری میکروواسکولار در دیابت‌های نوع یک و نوع دو رخ می‌دهد، پیشرفت آن با طول مدت دیابت و درجه کنترل قندخون ارتباط دارد. بیماری میکروواسکولار با کوچک‌ترین تغییرات دیده شده در رگ‌ها مویرگ‌ها و عروق مربوط می‌شود. باعث کاهش جریان خون و ظرفیت عروق می‌شود. آسیب‌شناسی بسیار پیچیده‌ای دارد. قندخون کنترل‌نشده می‌تواند به اعصاب آسیب برساند و باعث

می‌شود که اختلال در ترمیم زخم‌های دیابتی تقریباً ۲۵٪ از تمام بیماران مبتلا به دیابت را تحت تأثیر قرار می‌دهد که اغلب منجر به قطع اندام تحتانی و هزینه‌های اقتصادی و روانی اجتماعی بالا می‌شود (۳). برای مثال، در سال ۲۰۰۹ تخمین زده شد که ۲۸۵ میلیون نفر مبتلا به دیابت بودند (دیابت مضاعف) که به ۳۶۶ نفر میلیون در سال ۲۰۱۱، ۳۸۲ میلیون نفر در سال ۲۰۱۳، ۴۱۵ میلیون نفر در سال ۲۰۱۵ و ۴۲۵ میلیون نفر در سال ۲۰۱۷ افزایش یافت (۴). هم‌چنین می‌توان به این نکته اشاره کرد که اندازه بازار جهانی درمان زخم پای دیابتی ۹/۱۳ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۴ بوده است، و این مقدار به ۹/۶۷ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۵ افزایش می‌یابد و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۴ از حدود ۱۶/۱۹ میلیارد دلار فراتر رود که نشان دهنده نرخ رشد مرکب سالانه ۵/۹۰ درصدی بین سال‌های ۲۰۲۴ الی ۲۰۳۴ در آمریکای شمالی است. بنابراین توسعه استراتژی‌های تشخیصی و درمانی مؤثرتر برای مبارزه با این بیماری ناتوان‌کننده، ضروری است (۵).

نورروپاتی دیابتی شود که می‌تواند بر بهبود زخم تأثیر بگذارد. هم‌چنین در روند بهبود زخم، عفونت باکتریایی به‌راحتی می‌تواند منجر به آسیب جدی بافت شود. افراد مبتلا به دیابت در معرض خطر ابتلا به عفونت باکتریایی و قارچی در زخم نیز هستند. از عواملی که ممکن است این خطر را افزایش دهند می‌توان به اختلال در تعریق، پوست خشک و ترک خورده، عفونت ناخن پا، و ناهنجاری‌های پا، مانند پای شارکو (پای شارکو نوعی بیماری است که پس از پیوند عضو در بیماران دیابتی نیز مشاهده می‌شود) این اتفاق به دلیل استفاده از داروهایی است که برای جلوگیری از پس زدن اندام مصرف می‌شوند؛ زیرا این داروها منجر به تحلیل و شکستگی استخوان‌ها می‌شوند. (در پای شارکو قسمت قوس پا که باعث گردی کف پا می‌شود از بین می‌رود) اشاره کرد (۳). ضروری است افرادی که دیابت دارند، سطح قندخون خود را تحت کنترل نگه دارند تا خطر زخم‌ها و عوارض آهسته ترمیم‌شوندگی از جمله زخم پا را کاهش دهند. تخمین زده



نمودار ۱: برآورد بازار (جهانی) درمان زخم پای دیابتی از سال ۲۰۲۲ تا ۲۰۳۰ (میلیارد دلار)

کنند. این‌ها شامل بیماری قلبی، بیماری کلیوی و مشکلات چشمی است. اگر زخم درمان نشده عفونی شود، عفونت ممکن است به‌صورت موضعی به عضلات و استخوان سرایت کند. پزشکان به این استئومیلیت التهاب استخوان و مغز استخوان بر اثر عواملی مانند باکتری و قارچ و ویروس را عفونت استخوان می‌گویند. نام‌های دیگر این نوع التهاب عبارتند از کورک

دیابت هم‌چنین ممکن است به روش‌های دیگری بر روند بهبود زخم تأثیر بگذارد، مانند کاهش تولید هورمون‌های رشد و بهبودی، کاهش تولید و ترمیم عروق خونی جدید، و نیز تضعیف سد پوستی و کاهش تولید کلاژن. افرادی که به‌دلیل اثرات دیابت بر روی اعصاب و عروق خونی، بهبود ضعیف زخم را تجربه می‌کنند، ممکن است عوارض دیگری را نیز تجربه

استخوان، ورم استخوان، التهاب مغز استخوان و استئومیلیت می‌گویند. اگر عفونت در زخم ایجاد شود و درمان نشود، می‌تواند تا مرحله قانقاریا پیشرفت کند. قانقاریا یکی از علل شایع قطع عضو در افرادی است که در نتیجه دیابت دست و پای خود را از دست می‌دهند. گاهی اوقات، افرادی که عفونت‌های کنترل‌نشده دارند، دچار سپسیس نوعی التهاب است که سراسر بدن را فرا می‌گیرد و به دلیل تحت تأثیر قرار گرفتن پاسخ ایمنی توسط عفونت به وجود می‌آید می‌شوند، که زمانی اتفاق می‌افتد که عفونت به جریان خون سرایت کند. سپسیس می‌تواند تهدیدکننده زندگی باشد (۲). روند ترمیم زخم که شامل چهار مرحله انعقاد، التهاب، تکثیر و بازسازی می‌باشد، چندوجهی و سازمان یافته است که برای دستیابی به ترمیم مؤثر آسیب، به سازماندهی و حمایت از فعالیت‌های بیولوژیکی بی‌شماری نیاز دارد. با این حال، در روش درمان، اختلالات رفتاری اغلب رخ می‌دهد که منجر به آسیب بافتی یا اختلالات التیام می‌شود. گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species) یا به اختصار (ROS) نیز نقشی محوری در هماهنگ‌سازی پاسخ طبیعی التیام زخم دارند. آن‌ها به‌عنوان پیام‌رسان‌های ثانویه برای بسیاری از سلول‌های ایمنی و غیرلنفوئیدی عمل می‌کنند که در فرآیند ترمیم نقش دارند و به نظر می‌رسد در هماهنگی جذب سلول‌های لنفاوی به محل زخم و ترمیم مؤثر بافت مهم باشند. گونه‌های اکسیژن فعال هم‌چنین دارای توانایی تنظیم تشکیل عروق خونی (رگ‌زایی) در محل زخم و خون‌ریزی بهینه در ناحیه بهبود زخم است. گونه‌های اکسیژن فعال از طریق بیگانه‌خوارها (فاگوسیت‌ها) در دفاع میزبان عمل می‌کنند که باعث انفجار ROS بر روی پاتوژن‌های موجود در زخم‌ها شده و منجر به تخریب آن‌ها می‌شود و در این دوره، نشت ROS اضافی به محیط اطراف اثرات مهارگری باکتری بیشتری دارد. اکسیژن‌های فعال به‌عنوان محصولات جانبی متابولیک توسط سیستم‌های بیولوژیکی تولید می‌شوند (۶). فرآیندهایی مانند فسفوریلاسیون پروتئین (۷)، فعال شدن چندین فاکتور رونویسی (۸)، آپوپتوز، ایمنی و تمایز (۹)، همگی به تولید اکسیژن فعال در میزان

مناسب و حضور در داخل سلول‌ها وابسته هستند. هنگامی که تولید اکسیژن فعال افزایش می‌یابد پدیده استرس اکسیداتیو اتفاق می‌افتد که باعث اثرات مضر روی ساختارهای مهم سلولی مانند پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک می‌شود. هم‌چنین استرس اکسیداتیو منجر به آسیب به DNA و RNA شده که باعث مرگ سلولی می‌شود. استرس اکسیداتیو که حاصل عدم توازن میان تولید رادیکال‌های آزاد و دفاع آنتی‌اکسیدان‌های بدن می‌باشد، در بیماری دیابت افزایش یافته است. یکی از عواملی که منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می‌گردد، هایپرگلیسمی است.

به دلیل عوارض و هزینه اجتماعی-اقتصادی مرتبط، مدیریت ترمیم زخم نیازمند روش‌های نوآورانه‌ای است. بنابراین، کشف و تحقیق در مورد داروها یا درمان‌های جدید برای تسریع بهبود زخم ضروری است. چارچوب‌های فلزی-آلی (MOFs) مواد ترکیبی متخلخلی هستند که از یون‌های فلزی متصل به بخش‌های آلی تشکیل شده‌اند. شکل‌گیری و مورفولوژی MOFها به انواع منابع فلزی و لیگاندهای مورد استفاده در فرآیند واکنش بستگی دارد و این مزیت ساختاری فرصت‌های بسیاری را برای عملکرد سطحی آن‌ها فراهم می‌کند. طبقه‌بندی MOFها شامل هیدروژل‌ها، نانوالیاف و میکروسوزن‌ها هستند (۱۰). چارچوب‌های فلزی-آلی در زمینه‌هایی مانند ذخیره‌سازی و جداسازی زیست‌حسگرها، تصویربرداری زیستی و بیوکاتالیزور، به دلیل ویژگی‌های ساختار کریستالی منحصربه‌فردشان (مانند سطح ویژه بزرگ، تخلخل بالا) استفاده شده‌اند. اخیراً کاربرد MOFها در آسیب‌های پوستی به دلیل دوام، پایداری بالا، خواص ضدباکتریایی، خواص ضدالتهابی و سمیت سلولی کم، مورد توجه گسترده قرار گرفته است. MOFها می‌توانند یون‌های فلزی ضد میکروبی یا لیگاندهای زیست‌فعال را در حین تجزیه آزاد کنند و با مشارکت در مراحل مختلف بهبود زخم یا اعمال اثرات ضدالتهابی و ضدباکتریایی، به‌طور مستقیم ترمیم پوست را بهبود بخشند. کاربردهای زیست‌پزشکی MOFها از جمله سیستم‌های تحویل فلز، آنزیم‌های کاتالیزوری و دارورسانی

تنظیم می‌کند (۱۳). مس نقش پیچیده‌ای در سلول‌های مختلف ایفا می‌کند، چندین سیتوکین و مکانیسم‌های عمل فاکتور رشد را تعدیل می‌کند و اساساً در تمام مراحل فرآیند بهبود زخم نقش دارد. مهم‌تر از آن، مس نقش کلیدی در بازسازی و رگ‌زایی پوست ایفا می‌کند و از طریق القای فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و رگ‌زایی توسط فاکتور ۱-آلفا (HIF-1 $\alpha$ ) ناشی از هیپوکسی، روند بهبود را تسریع می‌بخشد (۱۴). غلظت مس باید در حد مطلوب حفظ شود. هر گونه نوسان شدید در مقدار آن می‌تواند منجر به عوارض پاتولوژیک شود، بنابراین دستیابی به انتشار آهسته و کنترل شده  $Cu^{2+}$  می‌تواند اثر سمی را کاهش دهد (۱۱). چارچوب‌های مبتنی بر مس در توسعه اخیر نانومواد ضد باکتری مورد توجه قرار گرفته‌اند. HKUST-1، (هم‌چنین به‌عنوان MOF-199 یا CuBTC شناخته می‌شود) با ترکیب شیمیایی  $[Cu_3(BTC)_2(H_2O)_3]$  یک چارچوب مبتنی بر مس متخلخل سه‌بعدی با خواص ضدباکتریایی عالی، متعلق به یکی از اولین بار شناخته‌شده‌ترین مواد MOF است که سنتز آن برای اولین بار در سال ۱۹۹۹ توسط چوی و همکاران گزارش شد. کاتیون‌های مس (II) که توسط چهار گروه کربوکسیلات از چهار مولکول (-III) BTC که در یک حالت syn-syn هماهنگ شده‌اند، پل می‌شوند. پایداری، تغییرپذیری و تنظیم‌پذیری بالا آن را به یک نامزد امیدوارکننده برای توسعه سیستم‌های هتروکاتالیزوری انتخابی و کارآمد تبدیل می‌کند. وجود یون‌های  $Cu^{2+}$  با سایت‌های غیراشباع هماهنگ در ساختار آن، فعالیت اکسیداسیون و کاهش HKUST-1 و اسیدپتیه لوئیس را اعطا می‌کند و آن را به یک کاتالیزور بالقوه تبدیل می‌کند. این ماده هم‌چنین به‌عنوان جاذب گاز به‌شدت مورد مطالعه قرار گرفته است و ظرفیت‌های جذب/ذخیره بالایی را برای  $H_2$ ،  $CO_2$ ،  $CH_4$ ،  $NO$ ،  $NH_3$  و  $C_2H_2$  نشان می‌دهد. در تحویل دارو، HKUST-1 به‌عنوان یک حامل دارویی برای پاراستامول ۴۰، ایبوپروفن، آنتول، گایاکول ۴۱ و کورکومین ۴۲ استفاده شده است. خواص بافتی منحصربه‌فرد HKUST-1 امکان بارگیری موثر داروهای ذکر شده را فراهم می‌کند و فرصت‌هایی را برای

برجسته شده است. چارچوب‌های فلز-آلی نه‌تنها به‌طور گسترده در زمینه‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند، بلکه دارای پتانسیل فوق‌العاده‌ای در ترمیم زخم‌ها نیز هستند (۱۰). MOFها و نانوکامپوزیت‌های مبتنی بر آنها هم‌چنین می‌توانند به‌عنوان یک سیستم حامل برای بارگیری یون‌ها یا داروهای ضدباکتری دیگر عمل کنند، بنابراین دارای قابلیت‌های ضدباکتری و ضدالتهابی هستند. به‌طور کلی، استفاده از داروهای به‌عنوان لیگاند برای سنتز MOFها یا غوطه‌ورکردن MOFهای سنتز شده در محلول‌های دارویی، دو رویکرد اصلی برای بارگذاری موفق دارویی MOFها هستند. هم‌چنین با توجه به خاصیت فرم پودری، MOFها به‌عنوان یک پوشش بیولوژیکی می‌توانند روی سطح مواد فیلم مانند استفاده شوند تا عملکردهای تقویت‌کننده رگ‌زایی، ضدالتهابی و ضد میکروبی را به آنها بدهند علاوه بر این، ترکیب MOFها و هیدروژل‌ها مسیر دیگری را برای بهبود زخم فراهم می‌کند، که نه‌تنها می‌تواند MOFها را به‌طور یکنواخت‌تر پراکنده کند، بلکه به هیدروژل‌ها فعالیت زیستی بیشتری نیز می‌بخشد (۱۱). به‌عنوان یک سیستم تحویل داروی کنترل‌شده برای بهبود زخم، برای MOFها مهم است که داروهای (داروهای درمانی مولکولی یا گازی) را به نحوی بارگذاری کنند، که به‌طور موثر رشد میکروارگانیسم‌ها را مهار می‌کند یا رگ‌زایی را در محل زخم افزایش دهند. علاوه بر این، سیستم‌های برانگیختگی نوری مبتنی بر مواد MOF می‌توانند پتانسیل ترکیب درمان فتودینامیک و فتوترمال را برای عفونت‌های باکتریایی فراهم کنند (۱۲). در ادامه این بررسی، مروری بر انواع چارچوب‌های فلز-آلی مورد استفاده در ترمیم زخم‌های دیابتی انجام می‌شود و هم‌چنین نحوه عملکرد و مکانیسم اثر آنها در بهبود و التیام این زخم‌ها مورد بحث و بررسی قرار خواهد گرفت.

### روش بررسی

چارچوب‌های فلز-آلی مبتنی بر مس: از میان بسیاری از فلزات واسطه، مس یک فلز ضروری برای فرآیندهای بیولوژیکی در سیستم‌های زنده به‌شمار می‌رود. هم‌چنین فعالیت چندین پروتئین مانند: سوپراکسید دیسموتاز و سرولولوپلاسمین را

بافت‌گرانوله زخم: بافت گرانوله نوعی بافت است که در مرحله تکثیر زخم در پایه زخم تشکیل می‌شود. به صورت بافت قرمز یا صورتی، مرطوب و دانه‌ای متشکل از رگ‌های خونی جدید، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های التهابی ظاهر می‌شود. بافت گرانوله با ایجاد داربستی برای رشد بافت جدید و حمایت از تشکیل عروق خونی جدید، نقش مهمی در بهبود زخم دارد را آشکار کرد.  $\text{Cu}^{2+}$  را حفظ می‌کند، هم‌چنین یک ریزمحیط مرطوب را فراهم می‌کند و بنابراین به طور قابل توجهی بهبود زخم موش‌های دیابتی را تسریع می‌کند (۱۷).

**چارچوب‌های فلز-آلی مبتنی بر روی:** روی یک کوفاکتور برای بسیاری از متالوآنزیم‌های مورد نیاز برای ترمیم غشای سلولی، تکثیر سلولی، رشد و عملکرد سیستم ایمنی است. روی از طریق محافظت سلولی در برابر گونه‌های فعال اکسیژن و سموم باکتریایی احتمالاً از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی متالوتیونین‌های غنی از سیستمین، به آپوپتوز اپیتلیال مقاومت می‌دهد. کمبود روی به دلیل اثری یا غذایی می‌تواند منجر به تغییرات پاتولوژیک و تاخیر در بهبود زخم شود. اثرات پاتولوژیک کمبود روی شامل بروز ضایعات پوستی، تاخیر در رشد، اختلال در عملکرد ایمنی و به خطر افتادن التیام است (۱۸). سیستم‌های موجود در مجتمع‌های پروتئینی روی نقش مهمی در سنتز پروتئین و سیستم‌های ترمیم بدن پس از آسیب ایفا می‌کند. در فرآیند بازسازی پوست، کمبود روی می‌تواند بر تعداد سلول‌های پیش‌ساز و بالغ B لنفوسیت‌های بی به انگلیسی (B cell): لنفوسیت‌هایی از سیستم ایمنی بدن هستند که در مقابل پاتوژن‌هایی مثل ویروس‌ها آنتی‌بادی تولید می‌کنند. این لنفوسیت‌ها در ایمنی هومورال نقش دارند که همراه با ایمنی سلولی، مکانیسم دفاع اختصاصی را تشکیل می‌دهند تأثیر بگذارد و در نتیجه باعث ایجاد زخم‌های مزمن یا غیر التیام شوند (۱۱). چارچوب ایمیدازولات زئولیت-۸ (ZIF-8)، که از یون‌های روی و لیگاند‌های ایمیدازولات تشکیل شده است، به خوبی ثبات و عملکرد چارچوب‌های ایمیدازولات زئولیتی و چارچوب‌های تترازولات چهاروجهی را متعادل

تحویل هدفمند دارو و نتایج درمانی افزایش می‌دهد (۱۵). با این حال، کاربرد آن به دلیل ناپایداری HKUST-1 در محلول‌های حاوی پروتئین‌های فیزیولوژیکی محدود است. اما، بی‌ثباتی آن‌ها را می‌توان با اصلاح سطح چارچوب‌ها اصلاح کرد. به عنوان مثال، شیائو و همکاران فولیک اسید را با HKUST-1 برای ایجاد F-HKUST-1 ترکیب کردند. آن‌ها تایید کردند که فولیک اسید با افزایش خصلت آب‌گریزی چارچوب‌ها، HKUST-1 را پایدار می‌کند. مهم‌تر از آن، افزودن فولیک اسید به واسطه آزادسازی آهسته مس، به طور موثر سمیت HKUST-1 را کاهش داده و بهبود زخم را تسهیل کرد. نرخ بهبود در موش‌های دیابتی با ترویج اپیتلیال مجدد زخم و القای رگ‌زایی افزایش یافت. علاوه بر این، این روش را می‌توان تعمیم داد و برای افزایش پایداری و دستیابی به سایر Cu-MOF‌ها اعمال کرد (۱۶). یانگ و همکاران نیز در سال ۲۰۲۲ یک استراتژی تعویض ریزمحیط زخم پای دیابتی را ارائه دادند. این استراتژی به طور همزمان، ریزمحیط زخم را با استفاده از کامپوزیت‌های هیبریدی گنجانده شده در MOF‌های مبتنی بر مس (HKUST-1) که شامل متفورمین هیدروکلراید (MH) و کورکومین (Cur) می‌باشد را به یک گلوکز خون طبیعی و محیط اکسیداتیو تبدیل کردند. سپس Cur/MH/HKUST-1 به هیدروژل حساس به حرارت بارگذاری شده با MH (که به عنوان Cur/MH/HKUST-1@Gel نامیده می‌شود) آغشته شد. کارایی درمانی Cur/MH/HKUST-1@Gel در سلول‌های HaCat و HSF رده‌های سلولی کشت سلول‌های حیوانی یا انسانی هستند که می‌توانند به طور مکرر و گاهی به طور نامحدود تکثیر شوند. آن‌ها از کشت سلولی اولیه به وجود می‌آیند. کشت‌های اولیه مستقیماً از سلول‌ها، بافت‌ها یا اندام‌های حیوانات شروع می‌شوند و معمولاً در طی چند روز در آزمایش‌ها استفاده می‌شوند. سلول‌های HaCaT و سلول‌های HSF به انواع مختلفی از رده‌های سلولی مورد استفاده در تحقیقات بیولوژیکی و پزشکی اشاره دارند که منشا آن‌ها از پوست انسان بالغ مشتق شده است. اثرات افزایش یافته در برابر استرس اکسیداتیو، ترویج مهاجرت و رشد سلول‌های

آزمایشگاهی ارتقا داد. علاوه بر این، ارزیابی *in vivo* یک مدل موش دیابتی نوع I C57BL/6 نشان داد که ZIF-67 زیست فعال (به‌ویژه نانو مکعب‌های ZIF-67) با ترویج رگ‌زایی، افزایش رسوب کلاژن و ماکروفاژهای پلازیمه‌کننده، بهبود زخم را تسریع می‌کنند (۲۲). علاوه بر این می‌توان به نقش روی در پایداری و محافظت در برابر تخریب ترکیبات مورد نظر اشاره کرد. برای مثال، ترکیب اپی گالوکاتچین گالات، نوعی ترکیب گیاهی موسوم به کاتچین است. تحقیقات نشان می‌دهند که کاتچین‌هایی نظیر EGCG در حفاظت از سلول‌های شما در برابر آسیب و پیشگیری از آن، نقش دارند EGCG. که به‌طور طبیعی در غذاهای مختلف یافت می‌شود، احتمالاً به‌دلیل نقش خود به‌عنوان ترکیب فعال اصلی در چای سبز، مشهور و شناخته شده است. (EGCG) که چای سبز دارای حاوی سطوح بالایی از آن می‌باشد، یک جزء عملکردی مهم در چای سبز محسوب می‌شود که دارای اثرات ضدسرطانی، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است. هشت گروه فنولیک هیدروکسیل در ساختار شیمیایی کاتچین، اساس اثرات بیولوژیکی متعدد در این ترکیب هستند. در عین حال، این گروه‌های فنولیک، منجر به پایداری شیمیایی ضعیف نیز می‌شود و این ترکیب را مستعد واکنش‌های اکسیداسیون و ایزومریزاسیون می‌سازد که ساختار اصلی و فعالیت بیولوژیکی آن را تغییر می‌دهد. از آنجا که یادگیری نحوه حفظ فعالیت کاتچین، به یک هدف مهم در درک فعالیت بیولوژیکی این ترکیب و تحقیق و توسعه محصولات مرتبط با چای سبز تبدیل شده بود، لی و همکاران در سال ۲۰۲۲ از مواد  $Zn(BTC)_4$  MOF برای بارگذاری کاتچین استفاده کردند و اثر رهش پایدار EGCG@MOF  $Zn(BTC)_4$  و اثرات بیولوژیکی بر بهبود زخم در مدل موش دیابتی را بررسی کردند (۲۳). همانطور که در گزارشات اشاره شد، HKUST-1 یک چارچوب مبتنی بر مس با خواص ضد باکتریایی عالی می‌باشد. اما این چارچوب تنها محدود به فلز مس نیست. برای مثال، در بررسی که توسط آمر و همکاران انجام شد، نانو مواد مبتنی بر چارچوب فلز-آلی با استفاده از یون‌های فلزی دوتایی ( $Zn$ -HKUST-1) و ( $FoIA-Zn$ )

می‌کنند و عملکرد برتر را برای کاربردهای مختلف مانند جذب/جداسازی گاز، سنتز کایرال (نامتقارن)، کاتالیزور و غیره نشان می‌دهند (۱۹). ZIF-8 به‌طور گسترده به‌عنوان یک کاتالیزور در واکنش‌های متنوعی مانند واکنش تراکم نونانگل، واکنش‌های فتوکاتالیزوری و واکنش‌های جذب مورد استفاده قرار گرفته است. ZIF-8 هم‌چنین با توانایی آن در حفظ بلورینگی و تخلخل زمانی که در محلول‌های مختلف مانند آب و حلال‌های آلی قرار می‌گیرد، مشخص می‌شود. علاوه بر این، اندازه منافذ و ساختار ZIF-8 به‌راحتی قابل تنظیم است و آن را برای اصلاح آن مناسب می‌کند (۲۰). بدین منظور طی تلاش محققان از جمله وانگ در سال ۲۰۲۴، چارچوب ایمیدازولات زئولیتی بارگذاری شده با کوئرستین (ZIF-8) (QCT) ایجاد شد که به تنظیم عملکردهای درون سلولی و سلولی می‌پردازد، هم‌چنین هیدروژل ZIF-8 خواص ضدباکتریایی دارد و با کاهش عملکرد میتوکندری و استرس ER استرس شبکه آندوپلاسمی (ER) زمانی اتفاق می‌افتد که پروتئین‌های نادرست تا شده در ER تجمع می‌کنند و عملکرد طبیعی آن را مختل می‌کنند. اگر استرس ER طولانی یا شدید باشد، می‌تواند منجر به آپوپتوز و التهاب شود. استرس ER در بیماری‌های مختلفی از جمله اختلالات عصبی، دیابت و سرطان نقش دارد. آسیب عملکرد سلولی ناشی از هایپرگلیسمی را بهبود می‌بخشد. به‌علاوه، گونه‌های فعال اکسیژن را مهار کرده و منجر به تکثیر سلولی می‌شود. علاوه بر این، انتشار مداوم QCT و  $Zn^{2+}$  از سیستم (ZIF-8) (QCT)، نه‌تنها مهاجرت سلول‌های اندوتلیال عروقی را ترویج می‌کند، بلکه اختلال عملکرد لوله‌ها را نیز کاهش می‌دهد، بنابراین به رگ‌زایی مناسبی می‌رسد (۲۱). چن و همکاران در سال ۲۰۲۱ مجموعه‌ای از چارچوب ایمیدازولات زئولیت-۶۷ (ZIF-67) با مورفولوژی‌ها و اندازه‌های مختلف را تهیه کردند (شکل ۱). این نانوساختارها فعالیت ضدباکتریایی قابل توجهی در برابر ساکارومایسس سروویزه از خود نشان دادند که برای نوع مکعب بهتر از مورفولوژی نوع دوازده وجهی بود. به‌طور هم‌زمان، این ZIF-67 تک‌جزئی تکثیر، مهاجرت و تشکیل لوله سلول‌های اندوتلیال ورید ناف انسانی را در شرایط

HKUST-1) برای کاربردهای بیولوژیکی مانند ترمیم زخم و انسداد بافت در مدل‌های موش آزمایشگاهی سنتز شده‌اند. این مواد به دلیل ویژگی‌هایی همچون زیست‌سازگاری، تجزیه دارو، قابلیت تنظیم منافذ و تجزیه پذیری در بدن، به عنوان گزینه‌های مناسب برای کنترل عفونت و بهبود زخم معرفی شده‌اند. در مقایسه با مواد چارچوب‌های فلزی-آلی دیگر مانند HKUST-1 و FolA-HKUST-1، نتایج نشان داد که مواد Zn-HKUST-1 و FolA-Zn-HKUST-1 دارای سطح مساحت و زاویه تماس متفاوتی هستند که به معنای ویژگی‌های متفاوت در جذب و تعامل با بافت‌های بدن است. این نانو مواد در بهبود زخم‌ها، علاوه بر ویژگی‌های ضدباکتریایی، نرخ بهبود سریع‌تری را نشان داده‌اند و همچنین آزمایش‌های سلولی و تجزیه و تحلیل‌های ایمنونوهیستوشیمیایی بافت‌شیمی ایمنی نام یک فرآیند برای مکان‌یابی پروتئین‌ها در سلول‌های یک بافت است. نشان داد که این مواد باعث کاهش قابل توجه شکاف زخم و افزایش نشانگرهای آنژیوژنز رگ‌زایی (Angiogenesis) فرایندی فیزیولوژیکی است که در آن رگ‌های جدید از رگ‌های موجود رشد می‌کنند. مانند CD31، eNOS، VEGF-A و Ki67 شده‌اند که به فرآیند رشد عروق جدید کمک کرده‌است. در مدل‌های زخم‌های پوستی در موش‌های دیابتی، این نانو مواد با توجه به ویژگی‌های ضدباکتریایی و خاصیت ترمیمی بافتی یون‌های  $\text{Cu}^{2+}$  و  $\text{Zn}^{2+}$ ، به عنوان مواد بیولوژیکی نوآورانه برای درمان زخم‌های پیچیده و دیابتی با قابلیت‌های رشد بافتی مختلف شناخته شده‌اند (۲۴). علاوه بر این، در مطالعه‌ای که توسط وانگ و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام شد، یک نوع چارچوب فلزی-آلی با کورکومین و  $\text{Zn}^{2+}$  سنتز گشت و به عنوان سیستم رهاسازی کنترل شده برای ترمیم زخم دیابتی به کار رفت. نتایج نشان داد که این مواد چارچوب فلزی-آلی توانسته دسترسی زیستی کورکومین را به طور قابل توجهی افزایش داده و داربست‌های میکرو/نانوفیبر با ساختار درجه بندی شده توانستند چسبندگی و رشد سلول‌های پوست را تقویت کنند (شکل ۲) (۲۵).

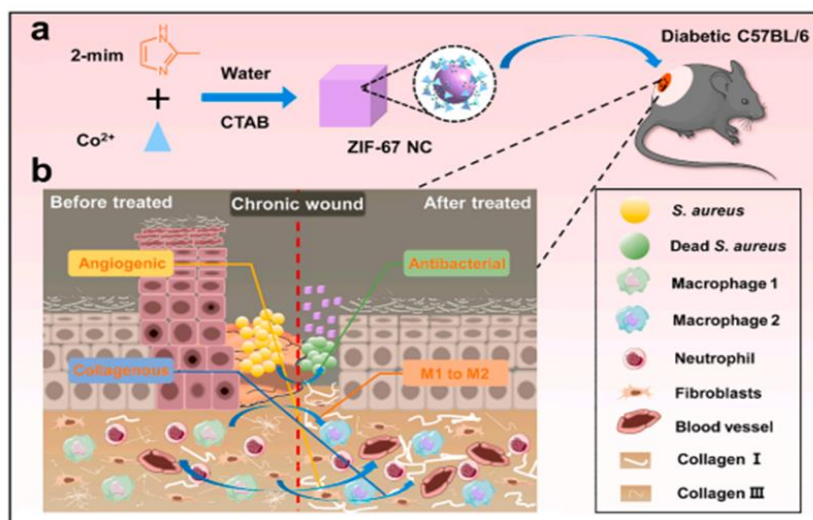
**چارچوب‌های فلزی-آلی مبتنی بر کبالت:** کبالت به عنوان یک ماده معدنی ضروری، بخشی حیاتی از ویتامینی به نام ویتامین

B12 را تشکیل می‌دهد. این ویتامین برای ساخت گلوبول‌های قرمز خون ضروری است. کبالت برخی از وظایف مشابه منگنز و روی را دارد و می‌تواند جایگزین منگنز در فعال‌سازی چندین آنزیم و جایگزین روی در برخی از واکنش‌های بیوشیمیایی شود (۲۶). بخش مهمی از بهبود زخم، رگ‌زایی است و کبالت یک عامل تقلید کننده هیپوکسی شناخته شده است، زیرا با تثبیت HIF-1 $\alpha$  در سطح اکسیژن محیط، مسیر HIF را فعال می‌کند. عامل القای هیپوکسی HIF-1 (HIF) یک مجموعه پروتئینی دیمری است که نقش مهمی در پاسخ بدن به غلظت کم اکسیژن یا هیپوکسی دارد. HIF-1 یکی از ژن‌های اولیه درگیر در فرآیند هموستاتیک است که می‌تواند عروق را در نواحی هیپوکسیک مانند ایسکمی موضعی و تومورها افزایش دهد (۲۷). رگ‌زایی زود هنگام و سریع برای بهبود زخم بسیار مهم است و یون‌های کبالت می‌توانند با فعال کردن HIF-1 $\alpha$ ، مسیر سیگنالینگ رگ‌های خونی جدید را تحریک کنند. سان و همکاران در سال ۲۰۲۲ یک گیرنده برای بازدارندگی محصولات نهایی گلیکاسیون گلیکاسیون: واکنش غیر آنزیمی قندها با پروتئین‌ها، لیپیدها و نوکلئوتیدها است. گلیکاسیون به صورت عادی در بدن اتفاق می‌افتد و به غلظت قند موجود در محیط واکنش بستگی دارد. در فرایند گلیکاسیون، مولکول‌های قند به پروتئین‌ها متصل و باعث تغییر شکل و کیفیت پروتئین‌ها می‌شوند. سرانجام ترکیبات جدیدی به نام محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته تشکیل می‌شوند.

**پیشرفته (RAGE) محصولات گلیکاسیون پیشرفته (AGEs):** پروتئین‌ها یا لیپیدهایی هستند که در اثر قرار گرفتن در معرض قندها گلیکوزه می‌شوند. این ترکیبات بسیار پایدار و چسبنده هستند و می‌توانند در بدن تجمع پیدا کنند و در ایجاد یا وخامت بیماری‌هایی مانند: دیابت و تصلب شرایین نقش دارند. ۴-کلرو-N-سیکلو هگزیل-N-(فنیل متیل)- بنزامید (FPS-ZM1) را برای ساخت نانوذرات (FZ@ZIF-67)، ZIF-67 محصور شده با FPS-ZM1 در یک چارچوب فلزی-آلی مبتنی بر کبالت (چارچوب امیدازولات زئولیت-۶۷، ZIF-67) بارگذاری کردند. در نتیجه، نانوذرات FZ@ZIF-67 توانستند

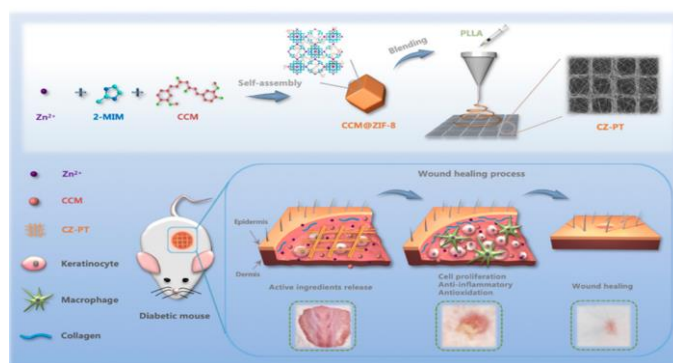
حامل برای دارویی به نام دی‌متیل‌اکسالیل‌گلیسین (DMOG) دی‌متیل‌اکسالیل‌گلیسین عمل می‌کند. این دارو برای درمان زخم‌های دیابتی که به دلیل کمبود رگ‌سازی به‌درستی بهبود نمی‌یابند، طراحی شده است. DMOG در نانوذرات ZIF-67 بارگذاری شده و در یک ساختار نانوفیبر از جنس PLLA/ژلاتین قرار گرفت تا دارو به‌طور مداوم آزاد شود که این سیستم به‌طور مداوم دارو را به مدت بیش از ۱۵ روز آزاد کرده است. آزمایش‌ها نشان دادند که DMOG و یون‌های کبالت می‌توانند رشد و حرکت سلول‌های رگ‌ساز را تحریک کنند. علاوه بر این، یون‌های کبالت و DMOG توانستند التهاب زخم‌ها را کاهش و تولید کلاژن را در ناحیه زخم افزایش دهند که این فرآیند باعث بهبود کیفیت بافت‌ها و تسریع ترمیم زخم‌ها شد. نتایج نشان دادند که این سیستم می‌تواند به درمان زخم‌های دیابتی کمک کرده و به‌ویژه در مواردی که زخم‌ها به دلیل کمبود رگ‌سازی بهبود نمی‌یابند، مؤثر باشد (شکل ۳) (۲۹).

یون‌های کبالت و FPS-ZM1 را به‌صورت کنترل‌شده برای بیش از ۱۴ روز به‌صورت دوگانه تحویل دهند. مطالعه آزمایشگاهی آن‌ها نشان داد که نانوذرات FZ@ZIF-67 نه تنها رگ‌زایی را با تحویل یون‌های Co افزایش می‌دهند، بلکه FPS-ZM1 را برای ترویج پلاریزاسیون (قطبش) ماکروفاژ M2 و کاهش گلوکز بالا و یا اختلال ناشی از التهاب در رگ‌زایی از طریق RAGE آزاد می‌کنند. علاوه بر این، در یک مطالعه *in vivo* NPs FZ@ZIF-67 به‌طور قابل‌توجهی باعث بهبود اپیتلیال بافت اپیتلیال یکی از چهار نوع بافت اولیه در بدن انسان است. سطوح بدن را می‌پوشاند، حفره‌ها را خط می‌کشد و غدد را تشکیل می‌دهد. به‌عنوان یک سد محافظ عمل می‌کند و در جذب، ترشح و احساس نقش دارد مجدد، رسوب کلاژن، نئوواسکولاریزاسیون تشکیل ساختارهای عروقی جدید در نواحی‌ای است که قبلاً فاقد رگ بوده‌اند و کاهش التهاب در زخم‌های دیابتی در موش‌ها شد (۲۸). هم‌چنین در بررسی توسط لی و همکاران، از ماده ZIF-67 استفاده شد که به‌عنوان

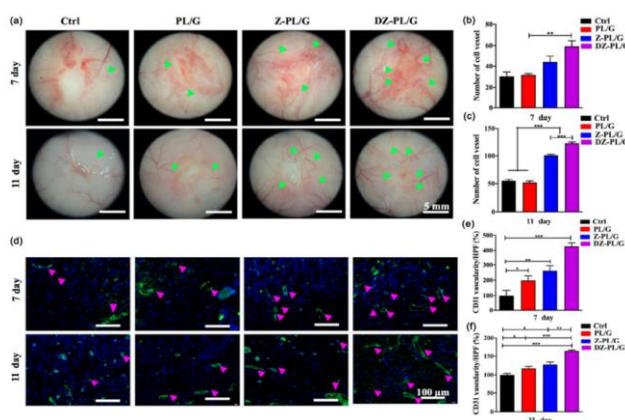


شکل ۱: شماتیک آماده‌سازی و کاربرد چارچوب ایمیدازولات زئولیت-۶۷ (ZIF-67).

(الف) مسیر سنتز نانومکعب‌های ZIF-67 با فاز خالص (ZIF-67 NC). (ب) نمودار شماتیک مکانیسم تک‌جزئی ZIF-67 NC با کشتن باکتری‌ها، ترویج رگ‌زایی، افزایش رسوب کلاژن، پلاریزه کردن ماکروفاژهای فنوتیپ M1 (M1، پیش التهابی) به فنوتیپ M2 (ماکروفاژ ضد التهابی M2) بهبود زخم مزمن دیابتی آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس را تسهیل می‌کند.



شکل ۲: ساخت داربست‌های الکتروسی کامپوزیتی PLLA طرح‌دار متخلخل همراه با چارچوب‌های فلز-آلی CCM@ZIF-8، و ارتقای آن‌ها برای فرآیند ترمیم زخم دیابتی.



شکل ۳: رگ‌زایی در محل زخم گروه‌های مختلف (Ctrl, PL/G, Z-PL/G و DZ-PL/G).

(الف) تصاویری از تشکیل رگ در بستر زخم. فلش‌های سبز محل رگ‌های خونی تازه تشکیل شده را نشان می‌دهد. (ب) و (ج) تجزیه و تحلیل کمی تشکیل عروق در بستر زخم در ۷ و ۱۱ روز به ترتیب. (د) تجزیه و تحلیل رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس بیان CD31 در بستر زخم دیابتی. (د) بیان CD31 بستر زخم دیابتی در روزهای ۷ و ۱۱. سبز: ناحیه مثبت بیان CD31 نشان دهنده رگ‌های خونی است. آبی: هسته‌ها با DAPI رنگ آمیزی شدند. فلش‌های قرمز نمایانگر ناحیه عروقی است. (ه) و (و) تجزیه و تحلیل کمی بیان CD31 در بستر زخم در روزهای ۷ و ۱۱. (\*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001).

چارچوب‌های فلز-آلی مبتنی بر منیزیم: منیزیم یک عنصر ضروری در بدن انسان است که عمدتاً در استخوان‌ها و بافت‌های نرم یافت می‌شود. یون‌های منیزیم ( $Mg^{2+}$ ) ارتباط نزدیکی با بافت نرم دارند. غلظت  $Mg^{2+}$  بر مهاجرت و چسبندگی فیبروبلاست‌های پوست انسان (HSFs) تأثیر می‌گذارد. یون‌های منیزیم می‌توانند رگ‌زایی و انتقال یون‌های روی ( $Zn^{2+}$ ) به سلول‌های بنیادی مغز استخوان موش صحرائی (rBMSCs) را افزایش دهند (۳۰).  $Mg^{2+}$  دارای طیف متنوعی از فعالیت‌های فیزیولوژیکی، به‌تنهایی یا در هماهنگی با مولکول‌های زیستی است. به‌عنوان مثال،  $Mg^{2+}$  یک کوفاکتور برای تقریباً ۶۰۰ آنزیم و یک فعال‌کننده برای بیش از ۲۰۰ آنزیم

است. هیدرولیز ATP توسط ATPase‌ها نیازمند تشکیل پیچیده  $Mg^{2+}$  و ATP است. بنابراین،  $Mg^{2+}$  برای پاسخ‌های سلولی مختلف از جمله تکثیر سلولی، چرخه سلولی و سنتز پروتئین با عملکردهای مستقیم و غیرمستقیم ضروری است (۳۱). هم‌چنین منیزیم در فعالیت‌های سلولی متعددی مانند تثبیت DNA، کانال‌های یونی و تکثیر نقش دارد. عناصر هیپومنیزیمی هیپومنیزیمی به سطوح پایین منیزیم در خون اشاره دارد که بر سلامت کلی تأثیر می‌گذارد. علائم شایع هیپومنیزیمی شامل گرفتگی عضلات، ضعف، لرزش و ریتم نامنظم قلب است با مقاومت به انسولین و افزایش واکنش پلاکتی مرتبط است، که هر دو ممکن است خطر زخم پای دیابتی را

که با غلظت آن در ارتباط است. NO اضافی به سلول‌ها و اندام‌ها آسیب می‌رساند و با اجزای واسطه‌ای از گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌ها برای القای التهاب در تعامل است. اندوتلیال نیتریک اکساید سنتاز (eNOS) تولید NO را القا می‌کند و نقش غالب در تنظیم فعالیت NO را ایفا می‌کند. به‌طور همزمان، NO به شدت با رگ‌زایی زخم در هم تنیده است (۳۵). MOF‌ها به‌عنوان کاندیدای ایده‌آل برای کاربردهای ذخیره‌سازی فازهای گاز و مایع در نظر گرفته شده‌اند. MOF‌ها از مراکز فلزی خود برای هماهنگی NO استفاده می‌کنند که منجر به جذب و ظرفیت آزادسازی NO بالا می‌شود. MOF‌های مبتنی بر Cu، مانند HKUST-1، هم‌چنین به‌عنوان یک حامل کارآمد برای NO به کار گرفته شده‌اند و HKUST-1 می‌تواند از یون‌های مس غیر اشباع برای هماهنگی با NO و افزایش ذخیره NO با پیوند گروه‌های آمین ثانویه استفاده کند (۱۱). برای مثال، در تحقیق ژانگ و همکاران در سال ۲۰۲۰، از چارچوب فلز-آلی برپایه مس شامل HKUST-1 HKUST ⇒ Hong Kong University of Science and Technology برای بارگذاری نیتریک اکساید (NO) به‌منظور درمان زخم‌های دیابتی استفاده شده که سیستم آزادسازی نیتریک اکساید با ساختار هسته-پوسته طراحی شده بود. نیتریک اکساید به‌طور پایدار و کنترل‌شده آزاد شده و یون‌های مس آزاد شده از HKUST-1 به‌همراه نیتریک اکساید باعث بهبود رشد سلول‌های اندوتلیال، تحریک رشد عروق و رسوب کلاژن شدند. این ترکیب ویژگی‌های ضد التهابی را در بستر زخم تقویت کرده و به تسریع روند بهبود کمک کرد. بنابراین، نیتریک اکساید می‌تواند به‌طور کنترل‌شده با نرخ انتشار متوسط ۱/۷۴ نانومول L-1h=1 برای بیش از ۱۴ روز آزاد شود. این نتایج نشان می‌دهند که استفاده از این سیستم فلز-آلی بر پایه مس به‌عنوان وسیله آزادسازی کنترل‌شده نیتریک اکساید، درمان مؤثری برای زخم‌های دیابتی است (۳۶). در سال ۲۰۲۱ یائو و همکاران نیز یک چسب میکروسوزنی چارچوب متخلخل فلز-آلی جدید که امکان تحویل اکساید نیتریک (NO) حساس (پاسخ) فتوترمال به مواد یا سیستم‌هایی

افزایش دهند (۱۱). در تحقیقی توسط یین و همکاران در سال ۲۰۲۱، یک چسب میکروسوزنی با استفاده از چارچوب فلز-آلی مبتنی بر منیزیم (که به‌عنوان MOF-GO-Ag MN مشخص می‌شود) برای بهبود زخم‌های دیابتی طراحی شد. این چسب توانست دارورسانی از طریق پوست را انجام داده و درمان ترکیبی را برای بهبود زخم‌ها را فراهم کند. چارچوب آلی-منیزیم با هیدروژل پلی‌گاما-گلوتامیک اسید ترکیب شد و مواد مؤثر مانند منیزیم و گالیک اسید را به آرامی آزاد کرد و هم‌چنین منیزیم باعث حرکت سلولی و تشکیل لوله‌های اندوتلیال لایه درون رگی لایه نازکی از سلول‌ها است که درون رگ‌های خونی و لنفاوی را می‌پوشاند. این لایه خون یا مایع لنف را از سطح زیرین خویش و مجرای درون رگ جدا می‌کند شده و گالیک اسید نیز به‌عنوان آنتی‌اکسیدان عمل کرده است. هم‌چنین، لایه پستی چسب دارای خواص ضدباکتریایی است که به تسریع بهبود زخم کمک کرده است. نتایج نشان دادند که درمان با MN-MOF-GO-Ag موجب بهبودی چشمگیر در زخم‌های موش‌های دیابتی شده است (۳۲).

**ترمیم زخم به وسیله مکانیزم انتشار/تحویل اکسید نیتریک NO:** اکسید نیتریک (NO) یک رادیکال کوچک است که از اسید آمینه L-arginine توسط سه ایزوفرم مجزا از نیتریک اکسید سنتاز تشکیل شده است. هر سه ایزوفرم NOS در بافت پوست بیان می‌شوند. بیان nNOS در کراتینوسیت و ملانوسیت‌ها مشاهده شده است؛ eNOS را می‌توان در کراتینوسیت‌های لایه اپیدرمی پایه، فیبروبلاست‌های پوستی، اندوتلیال مویرگ‌ها و غدد اکرین تشخیص داد؛ و iNOS را می‌توان در کراتینوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، لانگرهانس و سلول‌های اندوتلیال القا کرد. بر این اساس، NO در تنظیم عملکردهای هموستاتیک پوست مانند گردش خون، ریتم ناشی از آفتاب سوختگی و حفظ سد محافظ در برابر میکروارگانیسم‌ها شرکت می‌کند (۳۳). NO آزاد شده از طریق iNOS تشکیل کلاژن، تکثیر سلولی و انقباض زخم را به روش‌های متفاوتی در مدل‌های حیوانی بهبود زخم تنظیم می‌کند (۳۴). NO دارای اثرات ضدالتهابی و پیش التهابی است

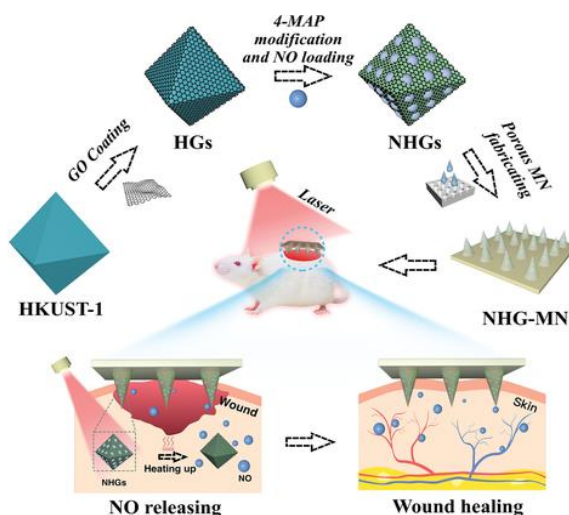
محققان می‌توانند به کارایی، ویژگی و کنترل بیشتر بر واکنش‌های شیمیایی پیچیده دست یابند و فرصت‌های جدیدی را برای کاربردهای مختلف باز کنند. با پوشش گلوکز اکسیداز (GOx) روی شبه پروکسیداز  $Fe_2(MoO_4)_3$  ([ $Fe_2(MoO_4)_3@GOx$ ]) می‌تواند ماده مغذی گلوکز را برای تولید گلوکونیک اسید و  $H_2O_2$  مصرف کند، که متعاقباً می‌تواند از طریق کاتالیز  $Fe_2(MoO_4)_3$  (شبه پروکسیداز) به  $OH\cdot$  بسیار اکسیداتیو تبدیل شود. بر این اساس، اثر هم‌افزایی گرسنگی اثر هم‌افزایی گرسنگی بر ROS شامل یک تعامل پیچیده از تغییرات متابولیک، پاسخ‌های استرس، اتوفازای و التهاب است. در حالی که گرسنگی متوسط ممکن است سازگاری‌های مفید را افزایش دهد، گرسنگی بیش از حد یا طولانی مدت می‌تواند منجر به استرس اکسیداتیو مضر و آسیب سلولی شود. درک این پویایی‌ها برای توسعه استراتژی‌های درمانی با هدف قرار دادن استرس اکسیداتیو در بیماری‌های مختلف بسیار مهم است. و درمان با واسطه ROS اثر ضدباکتریایی کارآمد قابل توجهی را نشان داد، درحالی‌که از افزودن خارجی  $H_2O_2$  که بر ثبات و کارایی سیستم درمانی تأثیر می‌گذاشت، اجتناب کرد. در مقایسه با میزان تخریب باکتری در خصوص GOx یا  $Fe_2(MoO_4)_3$  که به‌تنهایی به‌صورت ۴۶/۲ الی ۵۹/۴۰۴ درصد می‌باشد، در بتالاکتامازهای با طیف گسترده تولید کننده اشریشیاکلی و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، در خصوص گروه  $GO@Fe_2(MoO_4)_3$  به ترتیب ۹۸/۳۹۶ و ۹۷/۷۷۶ درصد بوده است (۳۹). علاوه بر این، ترکیب MOFها و هیدروژل جهت دیگری را برای بهبود زخم فراهم می‌کند، که نه‌تنها می‌تواند باعث پراکندگی MOFها به‌طور یکنواخت‌تر شود، بلکه به هیدروژل فعالیت زیستی بیشتری نیز می‌بخشد. در راستای این موضوع، دنگ و همکاران در سال ۲۰۲۲ نیز، یک هیدروژل چند منظوره با قابلیت تزریق، خود ترمیمی و هموستاز، و هم‌چنین بارگذاری یکنواخت F-GZ از طریق واکنش کوپلیمریزاسیون تهیه کردند. گلوکز اکسیداز (GOx) و شبه آمورف  $Fe_2O_3$  برای فعالیت‌های کاتالیزوری آنزیم آبشاری در

اطلاق می‌شود که می‌توانند در واکنش به نور، به‌ویژه نور مادون قرمز نزدیک (NIR) یا نور مرئی، در خواص یا رفتار خود دچار تغییراتی شوند. را برای ارتقای بهبود زخم دیابتی فراهم می‌کند، ارائه دادند. از آنجایی که MOF مس-بنزن-۱،۳،۵-۱،۳،۵-تری کربوکسیلات (HKUST-1) قابل بارگذاری با NO با اکسید گرافن (GO) محصور شده است، آزادسازی کنترل شده مولکول‌های NO، توسط ریزذرات  $NO@HKUST-1@GO$  حاصل از ویژگی‌های پاسخ فوتوثرمال اشعه مادون قرمز نزدیک (NIR)، تسهیل شده است. هنگامی که این ریزذرات در یک PEGDA-MN متخلخل جاسازی شدند، ساختار متخلخل، سطح ویژه بزرگ‌تر و استحکام مکانیکی کافی MN یکپارچه توانست، تحویل دقیق‌تر و عمیق‌تر مولکول‌های NO به محل زخم را افزایش دهد (شکل ۴) (۳۷).

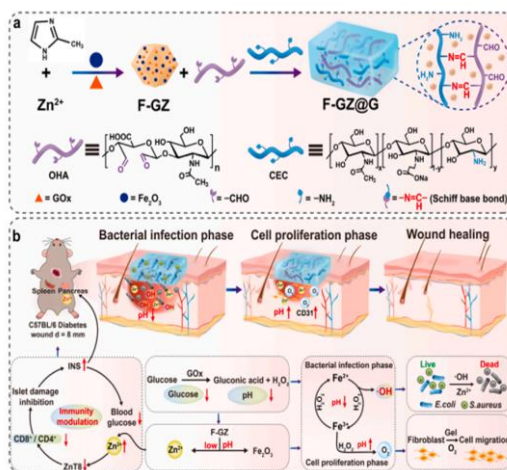
**چارچوب‌های فلز-آلی نانوانزیمی: آنزیم‌های طبیعی به‌دلیل فعالیت کاتالیزوری بالا و ویژگی سوبسترا مورد توجه عمده‌ای در بیوسینینگ بودند. با این حال، اشکالات خاصی مانند حساسیت به شرایط محیطی، دنا توره شدن و هزینه بالای آماده‌سازی، کاربرد آن‌ها را به‌طور جدی محدود کرده بود. به‌عنوان یک جایگزین، آنزیم مصنوعی وعده‌های عملکرد بهتر است (۳۸). نانوانزیم‌ها دسته‌ای از آنزیم‌های مصنوعی هستند که هر دو ویژگی منحصر به فرد را دارند. خواص نانومواد و توابع کاتالیزوری بر پایه نانوانزیم‌ها روی فلزات واسطه یا لانتانیدها می‌توانند باکتری‌ها را در غلظت‌های پایین با تبدیل پراکسید هیدروژن به  $OH$  سمی از بین ببرند (۱۱). در همین خصوص، ژانگ و همکاران در سال ۲۰۲۲ یک ماده فعال نانوانزیمی آبشاری (زنجیره‌ای) یک نانوانزیم آبشاری به سیستمی اطلاق می‌شود که در آن چندین نانوانزیم با فعالیت‌های آنزیمی متفاوت به صورت متوالی با هم کار می‌کنند، بسیار شبیه به یک آبشار یا خط مونتاژ. هر نانوانزیم یک واکنش خاص را کاتالیز می‌کند و محصول یک واکنش زیرلایه واکنش بعدی می‌شود. این امر زنجیره‌ای از واکنش‌ها را ایجاد می‌کند که در نهایت منجر به محصول نهایی مورد نظر می‌شود. با ترکیب چندین نانوانزیم با فعالیت‌های مختلف به روشی متوالی،**

اکسیژن فعال و تسکین هیپوکسی از طریق کاتالیز  $H_2O_2$  برای تولید  $O_2$  در محیط pH نسبتاً بالا در طول دوره بهبود زخم تحقق می‌یابد. این هیدروژل مانند F-GZ عمل می‌کند اما اثرات سمی را کاهش می‌دهد و در نتیجه بهبود زخم دیابتی را تسریع می‌کند (شکل ۵) (۴۰).

نانوذرات Zn-MOF (F-GZ)، جایی که نه تنها گلوکز خون بالا در زخم از طریق کاتالیز شدن GOx مصرف می‌شود، بلکه هم‌چنین داروی ضدباکتریایی موثری که از طریق  $Zn^{2+}$  آزاد شده با OH تولید شده به صورت کاتالیزوری در طول دوره عفونت باکتریایی با ریزمحیط pH پایین به طور هم‌افزایی بدست می‌آید، ترکیب می‌شوند. به طور هم‌زمان، مهار گونه‌های



شکل ۴: نمودار شماتیک تهیه و کاربرد آرایه متخلخل MOF MN، که توسط PEGDA ساخته شده و با NHGs از طریق روش تزریق الگو محصور شده است.



شکل ۵. نمودار شماتیک تهیه و کاربرد F-GZ@G. (الف) مسیر سنتزی F-GZ@G. (ب) مکانیسم‌هایی که برای آن‌ها F-GZ@G باعث ترمیم زخم دیابتی و تعدیل ایمنی می‌شود.

متوالی طراحی شده است که اغلب در کاربردهای درمانی، به ویژه در آنکولوژی استفاده می‌شود. این نانوراکتورها با استفاده از فرآیندهای آنزیمی و کاتالیزوری برای هدف قرار دادن

طی پژوهش‌های شیانگ و همکارانش در سال ۲۰۲۴، نوعی هیدروژل نانوراکتور زنجیره‌ای نانوراکتور زنجیره‌ای یک سیستم پیچیده است که برای تسهیل چندین واکنش کاتالیزوری

محیط‌های خاص تومور یا سلول‌ها، تحویل دارو و اثربخشی درمانی را افزایش می‌دهند. به نام (Arg@Zn-MOF-GOx) برای تسریع زخم‌های دیابتی توسعه یافت. این هیدروژل موجب کاهش گلوکز، تنظیم التهاب، و کاهش pH شده، همچنین یک ریزمحیط مناسب برای بهبود زخم می‌باشد. یون‌های روی آزاد شده از Zn-MOF به‌طور قابل‌توجهی از تکثیر و تشکیل بیوفیلم استافیلوکوکوس اورئوس و اشرشیاکلی جلوگیری کرد. همچنین AZG-Gel با کاهش فاکتور نکروز تومور پیش التهابی TNF- $\alpha$  فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) یک سایتوکین پیش التهابی است که نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی و التهاب ایفا می‌کند. TNF- $\alpha$  که عمدتاً توسط مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای فعال تولید می‌شود، در تولید سایتوکین، بیان مولکول چسبندگی و فعال‌سازی سلول‌های T نقش دارد، این دارو هم اثرات هموستاتیک و هم پاتوفیزیولوژیک را در سیستم عصبی مرکزی اعمال می‌کند و به التهاب عصبی در اختلالات عصبی مختلف کمک می‌کند. و اینترلوکین 6 (IL-6) اینترلوکین-6 یک سایتوکین چند عملکردی است که نقش مهمی در مکانیسم‌های دفاعی میزبان و التهاب ایفا می‌کند، این توسط سلول‌های مختلف در پاسخ به محرک‌های متنوع تولید می‌شود و در فرآیندهای پیش و ضد التهابی نقش دارد، تنظیم کننده فاکتور ضد التهابی IL-4، اینترلوکین-4 (IL-4) یک سایتوکین ضد التهابی است که توسط سلول‌های T و ماست سل‌ها/بازوفیل‌ها تولید می‌شود، نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های التهابی با مهار تولید سایتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-1، IL-6 و TNF- $\alpha$  ایفا می‌کند. ترویج رگ‌زایی و رسوب کلاژن در داخل بدن به‌طور قابل‌توجهی بهبود زخم‌های عفونی دیابتی را تسریع کرد (۴۱). به‌طور خاص، پانسمان‌های با ظرفیت مهار ROS نقش مهمی در روند بهبود زخم مزمن دارند. در این رابطه لی و همکاران در تحقیقی در سال ۲۰۲۴، یک سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی زنجیره‌ای را تشکیل دادند که توسط نوعی چارچوب فلزی-آلی متخلخل با منافذ بزرگ به نام سوپراکسید دیسموتاز طبیعی (SOD) و یک آنزیم مصنوعی که به‌صورت فضایی در این چارچوب فلزی-آلی حفره‌دار سازمان‌دهی

شده بود، تهیه گردید. آزمایش‌های *in vivo* نشان داد که نانوذرات SOD@HMUiO-MnTCPPS@M@H به‌طور قابل‌توجهی بهبود زخم دیابتی را تسریع می‌کنند. نتایج ترانسکریپتومیک ترانسکریپتومیکس مطالعه رونوشت‌های RNA در سلول‌ها، بافت‌ها یا موجودات است که بینش‌هایی را در مورد الگوهای بیان ژن و مکانیسم‌های تنظیمی ارائه می‌دهد. و وسترن بلات وسترن بلات، همچنین به‌عنوان بلات ایمنی شناخته می‌شود، یک تکنیک قدرتمند و پرکاربرد در تحقیقات زیست‌پزشکی و تنظیمات بالینی برای تشخیص و تجزیه و تحلیل پروتئین‌های خاص در مخلوط‌های پیچیده است. بیشتر نشان داد که نانوکامپوزیت می‌تواند پیری فیبروبلاست و فروپتوز فروپتوز یک شکل مشخص از مرگ سلولی تنظیم شده است که با تجمع گونه‌های اکسیژن فعال مبتنی بر لیپید (ROS) وابسته به آهن و کاهش اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه در غشای سلولی مشخص می‌شود. و همچنین محرک ژن‌های اینترفرون، فعال شدن مسیر سیگنالینگ را در ماکروفاژها با واسطه استرس اکسیداتیو میتوکندری از طریق حذف ROS مهار کند (۴۲).

**نانوآنزیم/هیدروژل‌هایی با قابلیت حذف و مهار گونه‌های فعال اکسیژن درون‌زا و توانایی تولید اکسیژن: پانسمان‌های زخم خشک موجود، فاقد عملکرد در بهبود زخم و تشدید درد با چسبیدن به زخم هستند. هیدروژل‌ها معمولاً مبتنی بر پلیمر هستند و در آب متورم می‌شوند، و به‌دلیل توانایی آن‌ها در ایجاد یک محیط مرطوب که بهبود زخم را تسهیل می‌کند، به‌عنوان درمان‌های بالقوه پیشنهاد شده‌اند. ترکیب منحصربه‌فردشان، آن‌ها را قادر می‌سازد ترشحات زخم را جذب کنند، سازگاری شکل را نشان دهند و برای ادغام ترکیبات فعال مانند فاکتورهای رشد و ترکیبات ضدباکتریایی اصلاح شوند. هیدروژل‌ها را می‌توان ساختارهای سه بعدی پیچیده‌ای توصیف کرد که از زنجیره‌های پلیمری آب‌دوست تشکیل شده‌اند و پس از تماس با آب واکنش متورم شدن سریعی از خود نشان می‌دهند و یک ماده نیمه جامد را تشکیل می‌دهند. بیش از ۹۰٪ از چارچوب هیدروژل از آب تشکیل شده است، در نتیجه**

در تسریع بهبود زخم نقش دارند کمک کنند. متعاقباً چارچوب‌های فلز-آلی می‌توانند از آزادسازی آهسته داروها در زخم‌های دیابتی حمایت کنند و با تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی پاتولوژیک در ریزمحیط زخم یا مهار بیان عوامل التهابی، بهبود زخم را تسریع کنند (۴۴). جینگ هو و همکاران در سال ۲۰۲۳، توانایی یک BZ-Gel را در آزادسازی کنترل‌شده  $Zn^{2+}$  و BR در محیط‌های فیزیولوژیکی شبیه‌سازی‌شده به نمایش گذاشتند تا به‌طور موثر ROS را از بین ببرد و التهاب را مهار کند که منجر به اثر ضدباکتریایی امیدوارکننده‌ای شد. چارچوب فلز-آلی مبتنی بر روی در مقیاس نانو (NMOF) به‌عنوان یک حامل برای ارائه محصول طبیعی بربرین بربرین (Berberine) یک ترکیب گیاهی از گروه آلکالوئیدها است که در گیاهانی مانند زرشک، مهر طلایی و گودوچی یافت می‌شود. این ماده خواص متعددی برای سلامتی دارد و هزاران سال است که در طب سنتی به‌ویژه در چین و هند مورد استفاده قرار می‌گیرد. بعضی از مطالعات جدید هم نشان داده‌اند که می‌تواند به درمان چاقی، دیابت و مشکلات قلبی کمک کند. هم‌چنین ممکن است سلامت روده را بهبود بخشد. (BR) برای تشکیل نانوذرات BR@Zn-BTB عمل می‌کند که به نوبه خود توسط هیدروژل با قابلیت مهار ROS محصور شد تا یک سیستم ترکیبی از BR@Zn-BTB/Gel (BZ-Gel) تولید شود. آزمایش‌های *in vivo* بیشتر، ثابت کردند که BZ-Gel به‌طور قابل‌توجهی از پاسخ التهابی و افزایش رسوب کلاژن جلوگیری کرد و هم‌چنین زخم پوست را مجدداً اپیتلیال کرد تا در نهایت باعث بهبود زخم در موش‌های دیابتی شد (۴۵).

**ترکیب هیالورونیک اسید با هیدروژل برای کاهش التهاب:**  
هیالورونیک اسید به‌عنوان یکی از اجزای اصلی ماتریکس خارج سلولی (ECM) شبکه برون سلولی extracellular matrix : (ECM) یا ماده زمینه‌ای سازه‌ای جهت حفظ ساختار فیزیکی و شیمیایی پیرامون سلول‌هاست. این سازه از درشت مولکول‌ها و مواد معدنی مانند کلاژن، آنزیم‌ها، گلیکوپروتئین‌ها و هیدروکسی آپاتیت‌ها ساخته شده‌است. هم‌چنین فیبروبلاست‌ها

حفظ یک محیط مرطوب در مجاورت سطح زخم ممکن می‌شود و ترمیم بافت را تسهیل می‌کند. هیدروژل‌ها دارای خواص بی‌شماری هستند که آن‌ها را برای استفاده به‌عنوان پانسمان زخم ایده‌آل می‌کند. این‌ها شامل چسبندگی محکم، سازگاری شکل و حفاظت مکانیکی است که پوشش کافی و محافظت از زخم را امکان‌پذیر می‌کند. پانسمان‌های مبتنی بر هیدروژل این مزیت را دارند که به‌راحتی قابل تنظیم هستند و امکان ترکیب عوامل ضدباکتری و ضد میکروبی، سلول‌ها، بیومولکول‌ها و فاکتورهای رشد را فراهم می‌کنند (۴۳). پانسمان زخم ساخته شده با کپسوله کردن MOF در هیدروژل می‌تواند پایداری MOF را در مایع فیزیولوژیکی افزایش دهد و آزادسازی آهسته یون‌های فلزی را درک کند (۱۱). بدین منظور طی تلاش محققان از جمله وانگ در سال ۲۰۲۲، نوعی چارچوب ایمیدازولات زئولیتی بارگذاری شده با کوئرستین (ZIF-8) (QCT) ایجاد شد که به تنظیم عملکردهای درون سلولی و سلولی می‌پردازد، هم‌چنین هیدروژل ZIF-8 خواص ضدباکتریایی دارد و با کاهش عملکرد میتوکندری و استرس ER استرس شبکه آندوپلاسمی (ER) زمانی اتفاق می‌افتد که پروتئین‌های نادرست تا شده در ER تجمع می‌کنند و عملکرد طبیعی آن را مختل می‌کنند. اگر استرس ER طولانی یا شدید باشد، می‌تواند منجر به آپوپتوز و التهاب شود. استرس ER در بیماری‌های مختلفی از جمله اختلالات عصبی، دیابت و سرطان نقش دارد، آسیب عملکرد سلولی ناشی از هایپرگلیسمی را بهبود می‌بخشد. هم‌چنین گونه‌های فعال کسیرن را مهار کرده و منجر به تکثیر سلولی می‌شود. علاوه بر این، انتشار مداوم QCT و  $Zn^{2+}$  از سیستم (ZIF-8) (QCT) نه تنها مهاجرت سلول‌های اندوتلیال عروقی را ترویج می‌کند، بلکه اختلال عملکرد لوله‌ها را نیز کاهش می‌دهد، بنابراین به رگ‌زایی مناسبی می‌رسد (۲۱). تخریب چارچوب فلز-آلی با انتشار یون‌های فلزی می‌تواند باعث تمایز فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست و متعاقباً رگ‌زایی شود، ثانیاً مشابه مواد فعال شبه آنزیمی، می‌توانند تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیرن را از بین ببرند و به محیط زیست باکتری‌های زخم که

در آن دیده می‌شوند) به دلیل خواص منحصر به فرد و عملکردهای فیزیولوژیکی متفاوت، نقش مهمی در فرآیند بهبود زخم و فرآیندهای ترمیم بافت ایفا می‌کند. HA توانایی حفظ یک محیط مرطوب را دارد که باعث بهبودی، تحریک فاکتورهای رشد و اجزای سلولی و مهاجرت سلول‌های مختلف ضروری برای بهبودی می‌شود. HA با وزن مولکولی بالا، مسئول هیدراتاسیون بافت و تثبیت ساختار ماتریکس خارج سلولی است. علاوه بر این، به تعادل اسمزی نیز کمک می‌کند. همچنین، دارای خواص ضدالتهابی است. HA با وزن مولکولی کم دارای فعالیت رگ‌زایی است اما می‌تواند فعالیت پیش‌التهابی نیز داشته باشد. بنابراین، می‌تواند بر بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی یا پاتوفیزیولوژیکی مانند بهبود زخم، التهاب و رگ‌زایی تأثیر بگذارد. HA توانایی حفظ یک محیط مرطوب را دارد که باعث بهبودی و تحریک فاکتورهای رشد، فیبروبلاست‌ها و تکثیر کراتینوسیت می‌شود. به دلیل خاصیت بسیار آبدوست، HA ترشحات را جذب کرده و مهاجرت سلولی را افزایش می‌دهد. اثرات مفیدی بر بهبود زخم نشان می‌دهد که منجر به کاهش فرآیندهای التهابی و تنظیم بازسازی بافت می‌شود و HA افزایش رگ‌زایی را نشان می‌دهد (۴۶).

هیدروژل‌های خود ترمیم شونده مبتنی بر هیالورونیک اسید در میان سایر مواد زیستی به دلیل توانایی آن‌ها در پوشاندن سطوح زخم نامنظم، حفظ محیط مرطوب، ترمیم خود در هنگام پارگی و نشان‌دادن زیست‌سازگاری عالی، متمایز هستند. این هیدروژل‌های خود ترمیم‌شونده می‌توانند آسیب‌های ناشی از حرکت را ترمیم کنند و خواص عملکردی خود را در طول درمان بازیابی کنند. این هیدروژل‌ها همچنین می‌توانند به‌عنوان وسیله نقلیه انتقال درمانی و سیستم‌های بازسازی بافت عمل کنند (۴۷). به‌همین منظور، نوعی هیدروژل مهندسی شده و منحصر به فرد توسط لی و همکارانش در سال ۲۰۲۴ ارائه شد، که چارچوب اصلی شبکه هیدروژل از طریق واکنش باز شیف واکنش شیف یک روش هیستوشیمیایی برای تشخیص آلدئیدها، به‌ویژه در پروتئین‌ها است. این واکنش شامل برهمکنش بین آلدئیدها و معرف شیف است که حاوی

پاراروسانیلین و دی اکسید گوگرد است. بین هیالورونیک اسید اصلاح شده با هیدرازید و پکتین اصلاح شده با آلدئید تشکیل می‌شود. این هیدروژل، حاوی پلی‌دوپامین و یک آنزیم کاتالیزوری مشتق از چارچوب فلز-آلی (کبات اکسید حفره‌دار منگنز پوشش داده شده با ε-پلی‌زین)، به‌طور موثری فعالیت آنتی‌اکسیدانی را نشان می‌دهد و گونه‌های فعال اکسیژن را از زخم پاک می‌کند. همچنین این هیدروژل می‌تواند به‌طور هم‌افزایی تولید اکسیژن را از طریق اکسیژن‌رسانی کاتالیزوری مبتنی بر گونه‌های فعال اکسیژن انجام دهد. این ماده زیستی، فعالیت هموستاتیک برجسته زیست‌سازگاری و خواص آنتی‌اکسیدانی را نشان می‌دهد و از سلول‌های پوست در برابر گونه‌های فعال اکسیژن و مرگ ناشی از هیپوکسی و مهار تکثیر محافظت می‌کند. مطالعات مکانیکی بیشتر نشان دهنده توانایی آن در ترویج پلازیماسیون ماکروفاژها به سمت یک فنوتیپ ضد التهابی فنوتیپ ضد التهابی در ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال با کاهش بیان نشانگرهای پیش التهابی و افزایش تولید سایتوکین‌های ضد التهابی مشخص می‌شود. این فنوتیپ را می‌توان توسط محرک‌های مختلف، از جمله استرس اکسیداتیو، جریان مختل، و هیپوکسی در سلول‌های اندوتلیال القا کرد، کاهش التهاب مزمن زخم، و بهبود قابل توجه بازسازی اپیتلیال بافت‌های اپیتلیال لایه‌هایی از سلول‌های محکم متصل هستند که موانع محافظ و ساختارهای سه بعدی پیچیده را در اندام‌ها تشکیل می‌دهند، این بافت‌ها هموستاز را از طریق تجدید سلول حفظ می‌کنند و می‌توانند هم استحکام و هم سیالیت را نشان دهند و به مورفوژنز و بهبود زخم اجازه دهند، رگ‌زایی و رسوب کلاژن است. این کار یک استراتژی موثر مبتنی بر هیدروژل‌های تقویت‌شده با آنتی‌اکسیدان و نانوانزیم را پیشنهاد می‌کند و آن‌ها را به‌عنوان اکسیژن‌رسان‌های مبتنی بر گونه‌های فعال اکسیژن با پتانسیل درمان زخم‌های دیابتی قرار می‌دهد (۴۸).

**چارچوب کیتوسان به‌عنوان کاندید امیدوارکننده در مکانیسم بهبود زخم:** در چند دهه گذشته، کیتوسان یک بیوپلیمر مشتق شده از کیتین، به‌دلیل ویژگی‌های متمایز آن از

پلاریزاسیون ماکروفاژهای نوع ۱ به نوع ۲ را تسریع می‌کند، و ثانیاً تعادل ردوکس را حفظ می‌کند (با کوتاه کردن انتقال بین التهاب و فاز پرولیفراتیو)، بدین ترتیب استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، درمان کمکی یون‌های منیزیم با فعال کردن بیان ژن‌های مرتبط با عروق، بازسازی عروق و تشکیل نوروها را ترویج می‌کند (۵۰). باتوجه به اهمیت این موضوع، ژو و همکاران نیز در سال ۲۰۲۲ یک هیدروژل دولایه تولید کننده اکسیژن را ساختند که می‌توانست متوجه عفونت‌های باکتریایی شود و اکسیژن را برای بهبود درمان فتودینامیک ضد میکروبی (PDT) و کاهش التهاب برای بهبود زخم‌های دیابتی تامین کند. هیدروژل لایه داخلی (حاوی آلزینات سدیم اکسید شده/کربوکسی متیل کیتوسان کربوکسی متیل سلولزها ترکیباتی (پلیمرهایی) هستند که به راحتی در آب حل و کاملاً در آن دیسپرس می‌شوند. این پلیمرهای آب پایه به عنوان یک افزودنی چند منظوره در صنایع گوناگون، با توجه به کارایی آن‌ها در نگهداری آب، تعلیق کردن و پایدار نگه داشتن ذرات معلق و تنظیم رئولوژی کاربرد دارند [CMCS] از طریق باز شیف) با یک چارچوب فلز-آلی فتودینامیک (PCN-224) و یک نشانگر pH (بروموتیمول آبی) ترکیب شد. هیدروژل لایه بیرونی (حاوی آگارز و CMCS) سیانو باکتری‌های فتوسنتزی را بارگذاری می‌کند که به‌طور مداوم اکسیژن تولید می‌کند تا هیپوکسی بافت را کاهش دهد و کارایی درمان فتودینامیک (PDT) (Photodynamic therapy) یک روش درمانی برای سرطان است که در آن دارویی که به نور حساس است و اصطلاحاً به آن photosensitizer گفته می‌شود به بیمار تزریق می‌شود. این دارو به طول موج خاصی از نور حساس بوده و در زمان تابش آن طول موج به دارو، اکسیژن تولید شده و سلول‌های همسایه خود را نابود می‌کند (PDT). ضدمیکروبی را افزایش دهد (۵۱).

**سیکلودکسترنین، عامل تجمع عوامل تقویت کننده در مرحله تکثیر: سیستم‌های دارورسانی با توجه به تفاوت‌های موجود در محیط درمانی دارو مانند pH، نور، دما، ردوکس، آنزیم‌ها و غیره به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. سیکلودکسترنین ابزار هوشمندی است که استفاده از آن در تهیه**

جمله زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری، تمایل به زیست مولکول‌ها و فعالیت ترمیم زخم، به‌عنوان یک ماده زیستی نوظهور در زمینه ترمیم زخم‌ها شناخته شد. این پلیمر طبیعی با تسریع رشد سلول‌های جدید پوست، کاهش التهاب و جلوگیری از عفونت، قابلیت‌های درمانی عالی را از خود نشان می‌دهد. با توجه به ویژگی‌های بیوشیمیایی متمایز و فعالیت ضدباکتریایی ذاتی، کیتوسان به‌عنوان یک پانسمن ضد باکتریایی زخم تحقیقات گسترده‌ای انجام شده است. زخم‌های مزمن، مانند زخم دیابت، یک مشکل پزشکی رو به رشد هستند. بیومواد مبتنی بر کیتوسان یک راه حل امیدوارکننده در حوزه مراقبت از زخم است. کیتوسان یک بیوپلیمر طبیعی است که از کیتین به‌دست می‌آید و می‌توان آن را در پوسته سخت‌پوستان مانند میگو و خرچنگ و همچنین در دیواره سلولی برخی قارچ‌ها مشاهده کرد. از طریق استیل زدایی کیتین، فرآیندی که شامل حذف گروه‌های استیل از مولکول‌های کیتین است، تشکیل می‌شود. تطبیق پذیری کیتوسان و همچنین ویژگی‌های متمایز منجر به پذیرش گسترده آن در بخش‌های مختلف شده است و آن را با تنوع گسترده‌ای از امکانات ارزشمند و پایدار می‌کند (۴۹). کیتوسان می‌تواند با یون‌های فلزی کیفیت کند و به‌دلیل فعالیت‌های هموستاتیک و ضدباکتری ذاتی آن به یک کاندید امیدوارکننده تبدیل شده است. از عواملی که بر روی زخم دیابتی اثر دارند، می‌توان به استرس‌اکسیداتیو اشاره کرد که عواملی برای تنظیم میزان آن از جمله استفاده از چارچوب فلزی-آلی (منیزیم-گالات) و توسعه پانسمن هیدروژل با نمک‌های آمونیوم چهارتایی آلزینات سدیم-کیتوسان با قابلیت اسپری شدن توسط لیان و همکارانش، در سال ۲۰۲۴ ارائه شده است. نمک‌های آمونیوم چهارتایی کیتوسان با خواص ضدباکتریایی از عفونت ایجاد شده توسط باکتری جلوگیری می‌کنند و با تنظیم ضدباکتریایی، آنتی‌اکسیدان و التهاب با ترویج بازسازی شبکه عصبی-عروقی و با تسریع تشکیل بافت پوششی مجدد و رسوب کلاژن، زخم‌های دیابتی را به‌سرعت ترمیم می‌کنند. همچنین آزادسازی گالیک اسید، گونه‌های فعال اکسیژن را حذف می‌کند و

مقاله‌ای که توسط لی و همکاران در سال ۲۰۲۱ نیز انجام شد، یک هیدروژل قابل تزریق خودترمیمی از کیتوسان (CS)، هیالورونیک اسید (HA) و چارچوب‌های فلز-آلی کالیوم گاما-سیکلودکسترین (K- $\gamma$ -CD-MOFs) همراه با آلفا-لیپوئیک اسید ( $\alpha$ -LA) با ویژگی‌های ضدباکتریایی و آنتی‌اکسیدانی ساخته شده است. نتایج آزمایشگاهی نشان دادند که این هیدروژل توانسته تکثیر و مهاجرت سلولی را افزایش دهد و آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو را معکوس کند. در آزمایش‌های حیوانی روی موش‌های دیابتی، این هیدروژل به‌طور چشمگیری به بهبود زخم کمک کرد و تشکیل بافت گرانولاسیون‌بافت گرانوله حالتی سنگ فرش مانند دارد و مثل این است که توپ‌های کوچکی از بافت همبند را روی هم ریخته باشند. گرانولاسیون نشان دهنده مرحله فیبروپلازی یا ساخته شدن ماتریکس خارج سلولی است که فضای زخم را پر می‌کند و در نهایت منجر به بسته شدن آن می‌شود. این موضوع می‌تواند نشان‌دهنده لزوم فیزیولوژی ترمیم زخم باشد. محتوای بافت گرانولاسیون که همان ماتریکس خارج سلولی است ترکیبی از گلوکز آمینوگلیکان‌ها و مواد پروتئینی می‌باشد و رسوب کلاژن بیشتری ایجاد کرد. این نتایج نشان داده که هیدروژل قادر است درمان مؤثری برای بهبود زخم‌های مزمن باشد (۵۵). سیکلودکسترین به‌عنوان یک شاخص فلوروسانس pH رفتار حسگری حساس و معکوس‌پذیری برای pH زخم دارد. بنابراین، پانسمان زخم جدیدی به نام GOx/CDs@MOF NFs توسط ژانگ و همکاران در سال ۲۰۲۳ معرفی گردید که برای مدیریت بهبود زخم‌های دیابتی طراحی شده است. این پوشش توانسته pH زخم را به‌صورت بصری نظارت کرده و از عفونت باکتریایی جلوگیری کند. این نانوالیاف با تبدیل گلوکز به رادیکال هیدروکسیل، به‌طور مؤثری باکتری‌ها را از بین برده و به بهبود زخم کمک کرده است. این پوشش هوشمند راه‌حلی مؤثر برای مدیریت زخم‌های دیابتی است و گامی به سوی توسعه پوشش‌های زخم دیجیتال در آینده می‌باشد (۵۶). با توجه به ویژگی‌های منحصر به‌فرد سیکلودکسترین و نقش آن در ترمیم زخم‌های دیابتی، ژو و همکاران او در سال ۲۰۲۴، چارچوب فلز-

داروسازی ثابت شده است در فرآیند بهبود، سیکلودکسترین به N استیل D گلوکزآمین تجزیه می‌شود و باعث بهبود تولید کلاژن، تجمع هیالورونیک اسید و تکثیر فیبروبلاست در ناحیه زخم می‌شود (۵۲). از نظر ساختار، CD شبیه یک مخروط بریده دایره‌ای است و دارای یک حفره است. اگرچه سطح بیرونی آب‌دوست است، اما حفره داخلی آب‌گریز است. با توجه به وجود چنین حفره آب‌گریز، برخی از مولکول‌های آب‌گریز کوچک مناسب برای ساختار حفره CD می‌توانند با موفقیت وارد حفره CD شوند، در نتیجه حلالیت مولکول‌های کوچک در آب را افزایش داده و دامنه کاربرد را گسترش می‌دهند. چنین تحقیقاتی به‌طور گسترده در مواد غذایی، محیط زیست و پزشکی استفاده شده است (۵۳). در مطالعه‌ای که توسط نینگ وانگ و همکاران انجام شده، تاکسیفولین (TAX) بر روی چارچوب‌های فلز-آلی سیکلودکسترین بارگذاری شد و سپس این چارچوب‌ها به‌وسیله الکترواسپینینگ در داربست‌های پلی‌کاپرولاکتون (PCL) پلی‌کاپرولاکتون (PCL) که یکی از اولین پلیمرهای است که به‌صورت پلیمرهای مصنوعی، تجاری در دسترس می‌باشد که با مجموعه وسیعی از تجزیه زیستی و خواص مکانیکی مشخص می‌شود که می‌تواند با تنظیم نیروهای محرک محیطی محلی به‌عنوان مثال میکروارگانیسم‌ها، آنزیم‌ها، هیدرولیز به خوبی کنترل می‌شود قرار گرفتند که در نهایت غشاهای فیبری چند منظوره‌ای با خواص ضدباکتریایی، ضدالتهاب، هموستاتیک و جذب ترشحات زخم ایجاد شدند. این غشاهای فیبری سطحی آب‌دوست چسبندگی بهتری به زخم ایجاد کردند و خواص هموستاتیک آن را بهبود بخشیدند. با تجمع ترشحات زخم و آزادسازی تدریجی تاکسیفولین، عفونت باکتریایی در زخم کاهش یافت و میزان عوامل التهابی کم شد. این فرآیند به افزایش کلاژن‌سازی، بازسازی عروق و مهاجرت و انقباض میوفیبروبلاست‌ها کمک کرده است و در نهایت موجب ترمیم و بازسازی بافت زخم شد. نتایج این تحقیق نشان داد که داربست‌های فیبری طراحی‌شده توانسته به‌طور مؤثری فرآیند ترمیم زخم‌های دیابتی را تسریع و به‌عنوان یک استراتژی جدید برای درمان زخم‌های دیابتی مطرح شدند (۵۴). در

موثر NGF/CU را برای التیام زخم‌های دیابتی نشان دادند، همچنین NGF/CU می‌تواند منجر به بازیابی سیستم عصبی غدد درون ریز پوست شود (۵۹). علی‌رغم توانایی‌های گسترده اکسید نیتریک در روند بهبود زخم، واکنش پذیری NO کاربردهای بالینی آن‌ها را محدود می‌کند. در این زمینه، در سال ۲۰۲۲ هوانگ و همکاران یک نانوپلتفرم هوشمند و چند منظوره Pd-MOF@PAzo@SN را با استفاده از UiO-66 به‌عنوان یک حامل برای بارگذاری نانوانزیم پالادیوم (Pd) و سپس اصلاح سطح با پلی آزوبنزن حساس به نور (PAzo) و جذب NO و اهداکننده سدیم نیتروپروساید از طریق تعامل میزبان-مهمان بین هیالورونیک اسید اصلاح شده با بتا سیکلودکسترین و آزوبنزن ساختند. فعالیت نانوانزیم Pd به‌راحتی از طریق اشعه ماوراء بنفش (UV) کنترل شد و حساسیت به نور آن با تغییر طول واحد زنجیره جانبی PAzo تنظیم شد. علاوه بر این، NO در پاسخ به تابش اشعه ماوراء بنفش آزاد شد و نقش هم‌افزایی با فعالیت پراکسیداز نانوانزیم Pd ایفا کرد و فعالیت ضدباکتریایی و آنتی‌بیوفیلیمی عالی را در حضور پراکسید هیدروژن ۰/۱ میلی مولار (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) نشان داد. در داخل بدن، Pd-MOF@PAzo@SNP با پراکنده کردن بیوفیلیم، کاهش بار باکتری و ترویج رگ‌زایی و رسوب کلاژن، بهبود زخم دیابتی آلوده به بیوفیلیم را تسریع کرد (۶۰).

**چارچوب‌های حساس به نور و تولید گونه‌های فعال اکسیژن:** در حال حاضر، استفاده از مواد حساس به نور در زمینه ضدباکتریایی موفقیت زیادی به‌دست آورده است. حساسیت به نور موادی مانند اکسید روی، مس، منگنز و TiO<sub>2</sub>، برای غیر فعال‌سازی فعالیت فتوکاتالیزوری باکتری‌ها مورد توجه فزاینده‌ای شده است. این حساس‌کننده‌های نوری با تولید ROS در زیر نور، میکروارگانیسم‌ها را غیرفعال می‌کنند. علاوه بر این، برخی از حساس‌کننده‌های نوری می‌توانند تکثیر سلولی، تنظیم آزادسازی عوامل التهابی مختلف و بازسازی کلاژن را انجام دهند. درمان فتودینامیک (PDT) به‌دلیل خطرات ایمنی بالقوه کمی و مقاومت کمتر باکتریایی می‌تواند جایگزینی برای آنتی‌بیوتیک‌ها باشد. علاوه بر این، MOFها

آلی پایداری به‌نام (Cu-CD) در آب را سنتز کردند که ظرفیت بارگیری دارویی بالایی برای GL و GA اسید گلیسیریزیک (GL) و اسید گلیسیرتینیک (GA) مواد فعال کلیدی در شیرین بیان با اثرات دارویی مختلف در برابر تومورها، التهاب و بیماری‌های متابولیک هستند. داشت، و مواد بارگذاری شده با دارو در محیط‌های مختلف رهایش کنترل شده‌ای داشتند. علاوه بر این، Cu-CD و مواد حاوی داروی آن نسبت به داروی کنترل آکاربوز، مهار فعالیت  $\alpha$ -گلوکوزیداز - گلوکوزیداز آنزیمی است که نقش مهمی در متابولیسم کربوهیدرات دارد و به‌عنوان هدفی برای درمان دیابت شناخته شده است بهتری را نشان دادند. این چارچوب فلز-آلی مبتنی بر سیکلو دکسترین فعالیت ضدباکتریایی بسیار بالایی پس از کپسوله شدن GL و GA ارائه کرد. بدین ترتیب این دو، برای درمان زخم‌های موش‌های دیابتی استفاده شدند و محققان دریافتند که GL@Cu-SD و GA@Cu-SD با سرکوب التهاب زخم، اثرات ترویجی خوبی بر بهبود زخم‌های مزمن دیابتی داشتند (۵۷).

**چارچوب UiO-66، چارچوبی با الگویی کهن!** UiO-66 یک چارچوب فلز-آلی با سطح بسیار بالا و همچنین پایداری حرارتی بالا است. مشخص شده است که پایداری را می‌توان به مکعب بودن گره اکسید فلزی نسبت داد که به ۱۲ نقطه گسترش برای هماهنگی ۴ و ۱ بنزن دی کربوکسیلیک اسید (BDC) اجازه می‌دهد. به‌دلیل این امر و قابلیت تنظیم و عملکرد استثنایی آن، که عمدتاً به‌دلیل کنترل نقص هر دو نقص خوشه‌ای گمشده و اتصال دهنده گمشده است، UiO-66 محبوبیت علمی به‌دست آورده است. ترکیبی از این ویژگی‌ها اجازه می‌دهد تا مواد بسیار متنوعی را با بسیاری از کاربردهای مختلف تطبیق داد (۵۸). برای مثال، لی یان و همکارانش در سال ۲۰۲۴، توانستند نوعی چارچوب فلز-آلی در مقیاس نانو با فاکتور رشد عصبی به‌نام (NGF/Ce-UiO-66) ایجاد کنند، که (Cu) Ce-UiO-66 به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان برای ازبین بردن ROS و کاهش پاسخ التهابی استفاده شد. در حالی که NGF به بازیابی اعصاب پوستی برای بهبود بیشتر زخم‌های دیابتی کمک می‌کند. در نتیجه هر دو آزمایش *in vivo* و *in vitro* توانایی

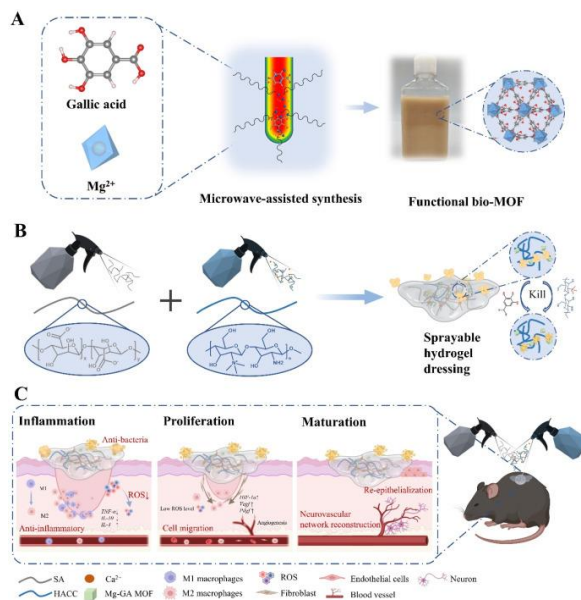
می‌توانند به‌عنوان حامل‌های موثر برای مولکول‌های حساس به نور عمل کنند و می‌توانند از تجمع مواد حساس به نور جلوگیری کنند. مولکول‌ها، به ROS اجازه می‌دهد تا به‌راحتی در ساختارهای متخلخل منتشر شود (۱۱). علاوه بر این، گزارش شده است که فتوترمال درمانی (PTT) یک روش فیزیکی با استراتژی مخرب و اثر ضدباکتری عالی است. عوامل فتوترمال درمانی مانند نانومیل‌های طلا و نانوداروهای مبتنی بر کربن می‌توانند مقادیر زیادی گرما تولید کنند تا غشاهای باکتریایی را مختل کنند. در طی یک بررسی توسط ژائو و همکاران در سال ۲۰۲۲، مشخص شد که Au NCs@PCN با فعالیت فتوکاتالیزوری و نانوانزیمی، چشم‌انداز کاربردی گسترده‌ای برای بهبود زخم‌های عفونی ناشی از دیابت دارد. Au NCs@PCN عملکرد عالی در تولید ROS محرک و اثرات فتوترمال از خود نشان داد. نتایج تایید کرد که تحت تابش لیزر مادون قرمز، Au NCs@PCN تا دمای ۵۶/۲ درجه سانتیگراد گرم شده و ROS تولید می‌شود و هم‌چنین اثر تخریب موثری بر باکتری‌ها داشت. مطالعات ضدباکتریایی نشان داد که AuNCs@PCN توانست با تخریب ساختار غشایی و القای نشت پروتئین به ترتیب تا ۹۵/۳ و ۹۰/۶ درصد، MRSA و Methicillin-resistant Staphylococcus و Ampr E.coli یکی از سویه‌های باکتری اشرشیاکلی مقاوم به آمپی‌سیلین را مهار کند (۶۱). آزمایش‌های حیوانی نشان داد که موش‌های دیابتی تحت درمان با Au NCs@PCN، پوشش زخم را به ۲/۷ درصد در عرض ۲۱ روز کاهش دادند. تجزیه و تحلیل روش لکه غربی یکی از روش‌های بلاتینگ است که برای تشخیص و آنالیز پروتئین‌ها استفاده می‌شود. این روش یک آزمایش تأییدکننده است و وجود نوعی پادتن (آنتی‌بادی ایمونوگلوبولین نوع جی) علیه چند نوع پروتئین ویروسی را بررسی می‌کند تایید کرد که فاکتورهای تکثیر سلولی مانند رگ‌زایی و بافت پوششی به‌طور قابل توجهی تنظیم شدند. در میان چندین مولکول توسعه یافته به‌عنوان حساس کننده نور، پورفیرین‌ها را می‌توان به‌عنوان لیگندهای آلی وارد MOF‌ها کرد و آن را حفظ کرد. چارچوب‌های فلزی-آلی مبتنی بر پورفیرین به‌دلیل حساسیت به

نور عالی، پتانسیل فتوکاتالیزوری بالایی دارند. عملکرد فتوکاتالیزوری آن‌ها نه تنها توسط ساختار مولکولی بلکه توسط مورفولوژی تعیین می‌شود. MOF‌های گل مانند به‌دلیل سطح ویژه بزرگتر، مکان‌های فعال بیشتر و پایداری خوب، مواد خوبی برای کاتالیز در نظر گرفته می‌شوند (۶۲). برای مثال، سی یانگ پان و همکاران در سال ۲۰۲۴، با ترکیب درمان‌های فتودینامیک و فتوترمال فتوترمال درمانی (PTT) یک درمان سرطان نوآورانه است که از انرژی نور برای تولید گرما استفاده می‌کند، به‌طور انتخابی سلول‌های بدخیم را هدف قرار می‌دهد و در عین حال بافت سالم اطراف را حفظ می‌کند. با استفاده از نانوسیستم‌های چارچوب‌های فلزی-آلی مبتنی بر پورفیرین تحریک‌شده، ایده جدیدی را برای درمان ریزمحیط‌های پیچیده زخم دیابتی ارائه کردند (۶۳). متالوپورفیرین-MOF‌ها که از ترکیب یون‌های فلزی در هسته حلقه‌های پورفیرین تشکیل می‌شوند، دارای ویژگی‌های پیشرفته‌تری هستند.

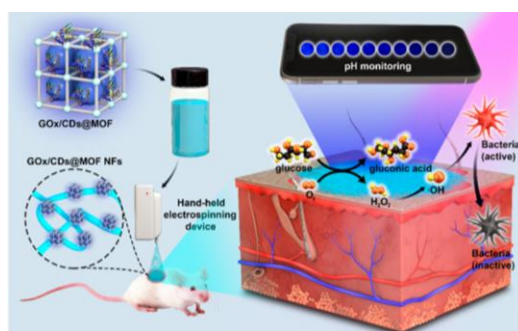
**مقایسه کارایی، مزایا، چالش و محدودیت‌های چارچوب‌های فلزی-آلی نسبت به روش‌های فعلی درمان زخم: به‌تازگی پتانسیل درمانی چارچوب‌های فلزی-آلی در زمینه التیام آسیب‌های پوستی، به‌دلیل ویژگی‌های منحصر به فردی از قبیل پایداری ساختاری بالا، دوام، سمیت سلولی کم و هم‌چنین دارا بودن خواص ذاتی ضد باکتریایی و ضد التهابی، مورد توجه قابل ملاحظه‌ای قرار گرفته است. مکانیسم عمل این نانوساختارها غالباً مبتنی بر آزادسازی کنترل‌شده و تدریجی یون‌های فلزی ضد میکروب و لیگندهای زیست‌فعال در طی فرآیند تجزیه در محیط زخم است. این قابلیت به MOF‌ها امکان می‌دهد تا با مداخله در فازهای مختلف فرآیند بهبود زخم (مانند مهار التهاب و مبارزه با عفونت) به‌صورت مستقیم، بازسازی و ترمیم بافت پوست را تسریع و بهینه نمایند. از آنجایی که پتانسیل این چارچوب‌ها به تازگی مورد توجه و بررسی قرار گرفته است، از این رو هنوز باید تحقیقات بسیاری برای بهینه‌سازی آن‌ها صورت بگیرد. علاوه بر آن هنوز اثرات بلند مدت این چارچوب‌ها شناخته نشده است. برخی از MOF‌ها مانند MOF‌های مبتنی بر کبالت، مس، منیزیم، آهن و حتی روی ممکن است یون‌های**

به دلیل عواملی مانند رگ‌زایی نامطلوب، التهاب مزمن، متابولیسم غیرطبیعی کلاژن و غیره، به طور مداوم قادر به بهبود با استفاده از درمان‌های معمول نیستند. هم‌چنین عدم اطمینان در مورد نحوه عملکرد این درمان‌ها، احتمال عفونت یا واکنش آلرژیک و تغییر در کیفیت بهبود را تشدید می‌کند (۶۵). MOFها به دلایلی که پیش‌تر به آن پرداختیم، توانایی مشارکت در مراحل مختلف بهبود زخم را داشته و هم‌چنین قابلیت بارگزاری و آزادسازی عناصر و فلزات متعدد بر روی زخم، باعث تشدید سرعت بهبود زخم می‌شود. هرچند که نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر و نتایج درازمدت هستند.

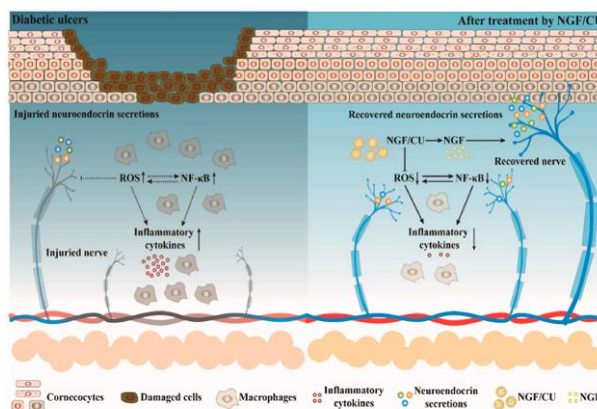
فلزی یا سایر اجزایی را آزاد کنند که می‌توانند برای سلول‌های انسانی سمی باشند و به‌طور بالقوه باعث واکنش‌های نامطلوب شوند (برای مثال آزاد سازی بیش از حد آهن می‌تواند منجر به افزایش استرس اکسیداتیو شود). اثرات محیطی مانند اثر حلالیت، اثر pH و پایداری ساختاری همگی از عوامل تاثیرگذار در عملکرد یک چارچوب فلزی-آلی هستند که نیازمند تحقیقات و بررسی‌های گسترده‌تری هستند. هم‌چنین برخی از MOFها سنتز پرهزینه و پیچیده دارند که ممکن است تولید در مقیاس‌های بالا و کاربرد‌های گسترده آن‌ها را با محدودیت مواجه کند (جدول ۱) (۶۴-۶۶). بیماران مبتلا به زخم دیابتی



شکل ۶: تصاویر شماتیک از (A) سنتز Mg-GA MOF، (B) سنتز پانسمان هیدروژل قابل پاشیدن حاوی Mg-GA MOF، و (C) مکانیسم برای ترویج ترمیم زخم مزمن دیابت.



شکل ۷: نمودار شماتیک پانسمان GOx/CDs@MOF NF برای نظارت بصری و درمان ضد باکتریایی زخم‌های عفونی به دیابت.



شکل ۸: تصویر شماتیک مکانیسم NGF/CU در درمان زخم ناشی از دیابت.

جدول ۱: مزایا و معایب انواع روش‌های ترمیم زخم‌های دیابتی

منبع	معایب	مزایا	مکانیسم	نوع	گروه	ردیف
(۶۳،۶۴)	سمیت سلولی در مقادیر بالا، قیمت بالا	کاهش استرس اکسیداتیو، دارورسانی هدفمند، ضد میکروبی، ضد التهابی، پیش‌رگ‌زایی آنتی‌اکسیدان، دارورسانی، فوتوترمال، افزایش اپیتلیزاسیون	ترویج تکثیر سلولی، مهاجرت و رگ‌زایی	مس روی کبالت منیزیم طلا نقره	نانو ذرات فلزی	۱
(۶۳،۶۴)	تنوع در سنتز، واکنش‌های آلرژیک بالقوه	تقویت ضد میکروبی، سلولی، بندآورنده خونریزی	کیتوسان به دلیل داشتن گروه آمین دارای بار مثبت قوی است، که به آن کمک می‌کند تا اجزای دارای بار منفی مانند گلبول‌های قرمز را در محل زخم جذب و با آنها پیوند برقرار کند، و هنگامی که با یک پیش‌انعقاد کننده ترکیب می‌شود، لخته خون تشکیل می‌دهد تا خونریزی را به سرعت متوقف کند.	کیتوسان	نانوذرات پلیمری	۲
(۶۵،۶۶)	سنتز پیچیده، مسائل مربوط به پایداری، نیاز به اعتبارسنجی بالینی	فعالیت ننتی‌اکسیدانی، تولید اکسیژن، اثرات فوتوترمال	آزادسازی یون‌های فلزی ضد میکروبی یا لیگاندهای زیست فعال و مشارکت در مراحل مختلف بهبود زخم یا اعمال اثرات ضدالتهابی و ضدباکتریایی، به‌طور مستقیم	MOFs	نانوذرات آلی	۳

تبدیل کرده است. چارچوب‌های فلزی-آلی از طریق مکانیسم‌های مختلف، از جمله تنظیم استرس اکسیداتیو، خواص ضدباکتریایی، و ارتقای رگ‌زایی باعث تسریع روند ترمیم زخم می‌شوند. همچنین توانایی ذخیره‌سازی انواع فلزات و لیگاندهای آلی متعدد آن‌ها را به یک عامل ضدالتهابی مفید برای ترمیم زخم تبدیل می‌کند. علاوه بر این MOFها دارای منافذ

### نتیجه‌گیری

در این مقاله مروری، نقش چارچوب‌های فلزی-آلی در ترمیم زخم‌های دیابتی بررسی شد. توانایی MOFها در ذخیره‌سازی، اعمال اثرات ضدالتهابی در روند بهبود زخم، سیستم تحویل فلز و فعالیت‌های آنزیمی، آن‌ها را به کاندیدهای امیدوارکننده‌ای

سمیت و زیست‌سازگاری آن‌ها، می‌باشد و باید مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد.

**حامی مالی:** نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایند.

**تعارض در منافع:** وجود ندارد.

### مشارکت نویسندگان

در ایده، نگارش و ویرایش مقاله کلیه نویسندگان مشارکت داشته‌اند.

درجه‌بندی شده می‌باشند که به نوبه خود فرصت سفارشی شدن آن‌ها را مطابق با نیاز برآورده ایجاد می‌کند. MOF‌های حرفه‌دار و متخلخل با قابلیت حذف ROS، با مهار مسیرهایی که منجر به پیری و التهاب فیبروبلاست می‌شوند، به‌طور قابل توجهی بهبود را تسریع می‌کنند. بدین صورت چارچوب‌های فلز-آلی کاندیدهای امیدوارکننده‌ای برای پرداختن به چالش‌های ناشی از زخم‌های دیابتی می‌باشند. در اینجا، بررسی جامعی در این رابطه انجام شد اما با توجه به کاربردهای گسترده MOF‌ها و هم‌چنین قابلیت سفارشی‌سازی، نیازمند بررسی‌های بیشتر در رابطه با کامپوزیت MOF‌ها و بحث تاثیر

### References:

- Whitney JD. *Overview: acute and chronic wounds*. Nurs Clin North Am 2005; 40(2): 191-205.
- Thomson CH. *Biofilms: Do They Affect Wound Healing?* Int Wound J 2011; 8: 63-67.
- Burgess JI, Wyant Wa, Abdo Abujamra B, Kirsner Rs, Jozic I. *Diabetic Wound-Healing Science*. Medicina 2021; 57(10): 1072.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. *Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas*. Diabetes Res Clin Pract 2019; 157: 107843.
- Pandey D. *Diabetic Foot Ulcer Treatment Market Size, Share, and Trends 2024 to 2034*. 2024. Precedenceresearch. Available at: <https://www.precedenceresearch.com/diabetic-foot-ulcer-treatment-market>. Accessed March 1, 2025.
- Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, et al. *Reactive Oxygen Species (ROS) and Wound Healing: The Functional Role of ROS and Emerging ROS-Modulating Technologies for Augmentation of the Healing Process*. Int Wound J 2017; 14: 89-96.
- Li X, Fang P, Mai J, Choi ET, Wang H, Yang XF. *Targeting Mitochondrial Reactive Oxygen Species as Novel Therapy for Inflammatory Diseases and Cancers*. J Hematol Oncol 2013; 6: 19.
- de Almeida AJPO, de Oliveira JCPL, da Silva Pontes LV, de Souza Júnior JF, Gonçalves TAF, Dantas SH, et al. *ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, And Its Implications in Aging Pathways*. Oxid Med Cell Longev 2022; 2022: 1225578.
- Azad N, Iyer AKV. *Reactive Oxygen Species and Apoptosis*. In: Ismail Laher, editor. System Biology of Free Radical and Antioxidants. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014: 113-35.
- Huang Q, Chen Y, Ye M, Zhuang S, Zhong A, Huang Y, et al. *Metal-Organic Framework-Based Dressings:*

- Application and Opportunities in Wound Healing*. *Materials Today Chemistry* 2024; 40: 102235.
- 11- Xing F, Ma H, Yu P, Zhou Y, Luo R, Ritz U, et al. *Multifunctional Metal–Organic Frameworks for Wound Healing and Skin Regeneration*. *Materials & Design* 2023; 233: 112252.
- 12- Chen S, Lu J, You T, Sun D. *Metal-Organic Frameworks for Improving Wound Healing*. *Coordination Chemistry Reviews* 2021; 439: 213929.
- 13- Malekiran AA, Hassani S, Abdollahi M. *Oxidative Stress and Copper Smelter Workers*. In: Patel B.V, Preedy R.V, editors. *Toxicology*. 1st ed. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2021: 119-126.
- 14- Salvo J, Sandoval C. *Role of Copper Nanoparticles in Wound Healing for Chronic Wounds: Literature Review*. *Burns Trauma* 2022; 10: tkab047.
- 15- Zelenka T, Baláz M, Férová M, Diko P, Bednarčík J, Almáši M, et al. *The Influence of HKUST-1 and MOF-76 Hand Grinding/Mechanical Activation on Stability, Particle Size, Textural Properties and Carbon Dioxide Sorption*. *Sci Rep* 2024; 14: 15386.
- 16- Xiao J, Zhu Y, Huddleston S, Li P, Xiao B, Farha OK, et al. *Copper Metal–Organic Framework Nanoparticles Stabilized with Folic Acid Improve Wound Healing in Diabetes*. *ACS nano* 2018; 12(2): 1023-32.
- 17- Yang L, Liang F, Zhang X, Jiang Y, Duan F, Li L, et al. *Remodeling Microenvironment Based on Mofs-Hydrogel Hybrid System for Improving Diabetic Wound Healing*. *Chemical Engineering Journal* 2022; 427: 131506.
- 18- Lin PH, Sermersheim M, Li H, Lee PH, Steinberg SM, Ma J. *Zinc in Wound Healing Modulation*. *Nutrients* 2017; 10: 16.
- 19- Li MY, Liu J, Gao R, Lin DY, Wang F, Zhang J. *Design and Synthesis of Zeolitic Tetrazolate-Imidazolate Frameworks*. *Materials Today Advances* 2021; 10: 100145.
- 20- Elaouini A, El Ouardi M, Zbair M, BaQais A, Saadi M, Ait Ahsaine H. *Zif-8 Metal Organic Framework Materials as a Superb Platform for the Removal and Photocatalytic Degradation of Organic Pollutants: A Review*. *RSC Advances* 2022; 12(49): 31801-17.
- 21- Li Z, Zhao Y, Huang H, Zhang C, Liu H, Wang Z, et al. *A Nanozyme-Immobilized Hydrogel with Endogenous ROS-Scavenging and Oxygen Generation Abilities for Significantly Promoting Oxidative Diabetic Wound Healing*. *Adv Healthc Mater* 2022; 11(22): e2201524.
- 22- Chen J, Bao X, Meng T, Sun J, Yang X. *Zeolitic Imidazolate Framework-67 Accelerates Infected Diabetic Chronic Wound Healing*. *Chemical Engineering Journal* 2022; 430(3): 133091.
- 23- Li S, Yan J, Zhu Q, Liu X, Li S, Wang S, et al. *Biological Effects of EGCG@ MOF Zn (BTC) 4 System Improves Wound Healing in Diabetes*. *Molecules* 2022; 27(17): 5427.
- 24- Amer TAM, Palanisamy S, So PB, Vijayaraghavan P, Tzou SC, Wang YM, et al. *Sustained Releasable Copper and Zinc Biogenic Ions Co-Assembled in Metal–Organic Frameworks Reinforced Bacterial Eradication and Wound Mitigation in Diabetic Mice*. *Bioconjugate Chemistry* 2023; 34: 1688-703.
- 25- Wang Y, Ying T, Li J, Xu Y, Wang R, Lin K, et al. *Hierarchical Micro/Nanofibrous Scaffolds*

- Incorporated with Curcumin and Zinc Ion Eutectic Metal Organic Frameworks for Enhanced Diabetic Wound Healing Via Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Activities.* Chemical Engineering Journal 2020; 402: 126273.
- 26- Yamada K. *Cobalt: Its Role in Health and Disease.* Met Ions Life Sci. 2013; 13: 295-320.
- 27- Ziello JE, Jovin IS, Huang Y. *Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 Regulatory Pathway and Its Potential for Therapeutic Intervention in Malignancy and Ischemia.* Yale J Biol Med 2007; 80(2): 51-60
- 28- Sun Y, Bao B, Zhu Y, Shen J, Liu X, Zheng X, et al. *An FPS-ZM1-Encapsulated Zeolitic Imidazolate Framework as A Dual Proangiogenic Drug Delivery System for Diabetic Wound Healing.* Nano Research 2022; 15: 5216-29.
- 29- Li J, Lv F, Li J, Li Y, Gao J, Xu H, et al. *Cobalt-Based Metal–Organic Framework as a Dual Cooperative Controllable Release System for Accelerating Diabetic Wound Healing.* Nano Research 2020; 13(8): 2268-79.
- 30- Yang F, Xue Y, Wang F, Guo D, He Y, Liu Y, et al. *Sustained Release of Magnesium and Zinc Ions Synergistically Accelerates Wound Healing.* Bioact Mater 2023; 26: 88-101.
- 31- Yoshino Y, Teruya T, Miyamoto C, Hirose M, Endo S, Ikari A. *Unraveling the Mechanisms Involved in the Beneficial Effects of Magnesium Treatment on Skin Wound Healing.* International Journal of Molecular Sciences 2024; 25(9): 4994.
- 32- Yin M, Wu J, Deng M, Wang P, Ji G, Wang M, et al. *Multifunctional Magnesium Organic Framework-Based Microneedle Patch for Accelerating Diabetic Wound Healing.* ACS Nano 2021; 15(11): 17842-853.
- 33- Luo JD, Chen AF. *Nitric Oxide: A Newly Discovered Function on Wound Healing.* Acta Pharmacol Sin 2005; 26(3): 259-64.
- 34- Witte MB, Barbul A. *Role of Nitric Oxide in Wound Repair.* Am J Surg 2002; 183(4): 406-12.
- 35- Walton DM, Minton SD, Cook AD. *The Potential of Transdermal Nitric Oxide Treatment for Diabetic Peripheral Neuropathy and Diabetic Foot Ulcers.* Diabetes Metab Syndr 2019; 13(5): 3053-56.
- 36- Zhang P, Li Y, Tang Y, Shen H, Li J, Yi Z, et al. *Copper-Based Metal–Organic Framework as a Controllable Nitric Oxide-Releasing Vehicle for Enhanced Diabetic Wound Healing.* CS Appl Mater Interfaces 2020; 12(16): 18319-331.
- 37- Yao S, Wang Y, Chi J, Yu Y, Zhao Y, Luo Y, et al. *Porous MOF Microneedle Array Patch with Photothermal Responsive Nitric Oxide Delivery for Wound Healing.* Adv Sci 2022; 9(3): 2103449.
- 38- Al-Ani LA, AlSaadi MA, Kadir FA, Hashim NM, Julkapli NM, Yehye WA. *Graphene–Gold-Based Nanocomposites Applications in Cancer Diseases; Efficient Detection and Therapeutic Tools.* Eur J Med Chem 2017; 139: 349-66.
- 39- Zhang Y, Li D, Xu Y, Niu Y. *Application of A Cascaded Nanozyme in Infected Wound Recovery of Diabetic Mice.* ACS Biomater Sci Eng 2022; 8(4): 1522-31.
- 40- Deng M, Zhang M, Huang R, Li H, Lv W, Lin X, et al. *Diabetes Immunity-Modulated Multifunctional Hydrogel with Cascade Enzyme Catalytic Activity for*

- Bacterial Wound Treatment*. *Biomaterials* 2022; 289: 121790.
- 41- Xiang G, Wang B, Zhang W, Dong Y, Tao J, Zhang A, et al. *A Zn-MOF-Gox-Based Cascade Nanoreactor Promotes Diabetic Infected Wound Healing by NO Release and Microenvironment Regulation*. *Acta Biomaterialia* 2024; 182: 245-59.
- 42- Li H, Wang Y, Che X, Guo L, Huang L, Gao W, et al. *A Novel Ph/ROS Dual Responsive Engineering Hydrogels Based on Poly (Tannic Acid)-Assisted Surface Deposition of Nano-Enzymes with Efficient Antibacterial and Antioxidant Activity for Diabetic Wound Healing*. *Chemical Engineering Journal* 2024; 496: 153370.
- 43- Gounden V, Singh M. *Hydrogels and Wound Healing: Current and Future Prospects*. *Gels* 2024; 10: 43.
- 44- Gong J, Wang H, Xie C, Dai Y, Wang Y, Guo W. A *Multifunctional Injectable Hydrogel for Boosted Diabetic Wound Healing Assisted by Quercetin-ZIF System*. *Chemical Engineering Journal* 2024; 495: 153425.
- 45- Hu JJ, Yu XZ, Zhang SQ, Zhang YX, Chen XL, Zhang Q, et al. (2023). *Hydrogel With ROS Scavenging Effect Encapsulates BR@ Zn-BTB Nanoparticles for Accelerating Diabetic Mice Wound Healing Via Multimodal Therapy*. *Iscience* 2023; 26(6): 106775.
- 46- Antoszewska M, Sokolewicz EM, Barańska-Rybak W. *Wide Use of Hyaluronic Acid in the Process of Wound Healing—A Rapid Review*. *Scientia Pharmaceutica* 2024; 92: 23.
- 47- Chhillar A, Jaiswal A. *Hyaluronic Acid-Based Self-Healing Hydrogels for Diabetic Wound Healing*. *Adv Healthc Mater* 2025; 14(4): 2404255.
- 48- Wei YJ, Chen H, Zhou ZW, Liu CX, Cai CX, Li J, et al. *Kill Two Birds with One Stone: Dual-Metal MOF-Nanozyme-Decorated Hydrogels with ROS-Scavenging, Oxygen-Generating, and Antibacterial Abilities for Accelerating Infected Diabetic Wound Healing*. *Small* 2024; 20(48): 2403679.
- 49- Rajinikanth BS, Rajkumar DSR, K K, Vijayaragavan V. *Chitosan-Based Biomaterial in Wound Healing: A Review*. *Cureus* 2024; 16(2): e55193.
- 50- Lian C, Liu J, Wei W, Wu X, Goto T, Li H. *Mg-Gallate Metal-Organic Framework-Based Sprayable Hydrogel for Continuously Regulating Oxidative Stress Microenvironment and Promoting Neurovascular Network Reconstruction in Diabetic Wounds*. *Bioactive Materials* 2024; 38: 181-94.
- 51- Zhu Z, Wang L, Peng Y, Chu X, Zhou L, Wang B, et al. *Continuous Self-Oxygenated Double-Layered Hydrogel Under Natural Light for Real-Time Infection Monitoring, Enhanced Photodynamic Therapy, and Hypoxia Relief in Refractory Diabetic Wounds Healing*. *Advanced Functional Materials* 2022; 32: 2201875.
- 52- Niveditha S, Veetil VT, Rajeeve AD, Cheriyan S, Yamuna R, Karthega M. *Wound Healing Applications of B-Cyclodextrin Capped Zinc Sulphide Nanoparticles Impregnated Electrospun Polymeric Nanofibrous Scaffold*. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2024; 95: 105597.

- 53-Tian B, Liu Y, Liu J. *Smart Stimuli-Responsive Drug Delivery Systems Based on Cyclodextrin: A Review*. Carbohydrate Polymers 2021; 251: 116871.
- 54-Wang N, Liu W, Chai G, Sun S, Ding Q, Ding C, et al. *Antibacterial, Anti-Inflammatory, Rapid Hemostasis, and Accelerated Repair by Multifunctional Metal–Organic Frameworks Fibrous Scaffolds for Diabetic Wounds*. Chemical Engineering Journal 2023; 477: 147262.
- 55-Li Q, Liu K, Jiang T, Ren S, Kang Y, Chen Z, et al. *Injectable and Self-Healing Chitosan-Based Hydrogel with MOF-Loaded *l*-Lipoic Acid Promotes Diabetic Wound Healing*. Materials Science and Engineering: C 2021; 131: 112519.
- 56-Zhang S, Wang L, Xu T, Zhang X. *Luminescent MOF-Based Nanofibers with Visual Monitoring and Antibacterial Properties for Diabetic Wound Healing*. ACS Applied Materials & Interfaces 2023; 15(7): 9110-9119.
- 57-Zhan M, Zhou D, Lei L, Zhu J, Khan MZH, Ma F, et al. *Glycyrrhizic Acid and Glycyrrhetic Acid Loaded Cyclodextrin Mofs with Enhanced Antibacterial and Anti-Inflammatory Effects for Accelerating Diabetic Wound Healing*. Colloids Surfaces B: Biointerfaces 2025; 245: 114200.
- 58-Winarta J, Shan B, McIntyre SM, Ye L, Wang C, Liu J, Mu B. *A Decade of Uio-66 Researches: A Historic Review of Dynamic Structure, Synthesis Mechanisms, And Characterization Techniques of An Archetypal Metal–Organic Framework*. Crystal Growth & Design 2019; 20(2): 1347-62.
- 59-Ji X, Zhou J, Zhou Z, Liu Z, Yan L, Li Y, et al. *Recovering Skin-Nerve Interaction by Nanoscale Metal-Organic Framework for Diabetic Ulcers Healing*. Bioactive Materials 2024; 42: 112-23.
- 60-Huang T, Yu Z, Yuan B, Jiang L, Liu Y, Tang J, et al. *Synergy of Light-Controlled Pd Nanozymes with NO Therapy for Biofilm Elimination and Diabetic Wound Treatment Acceleration*. Materials Today Chemistry 2022; 24: 100831.
- 61-Zhao X, Chang L, Hu Y, Xu S, Liang Z, Chen Z, et al. *Preparation of Photocatalytic and Antibacterial MOF Nanozyme Used for Infected Diabetic Wound Healing*. ACS Applied Materials & Interfaces 2022; 14(16): 18194-208.
- 62-Qin L, Zhao S, Fan C, Ye Q. *A Photosensitive Metal–Organic Framework Having a Flower-Like Structure for Effective Visible Light-Driven Photodegradation of Rhodamine B*. RSC advances 2021; 11: 18565-75.
- 63-Deng LE, Qiu Y, Zeng Y, Zou J, Kumar A, Pan Y, et al. *Current and Promising Applications of MOF Composites in the Healing of Diabetes Wounds*. RSC Med Chem 2024; 15(8): 2601-21.
- 64-Shi S, Hu L, Hu D, Ou X, Huang Y. *Emerging Nanotherapeutic Approaches for Diabetic Wound Healing*. Int J Nanomedicine 2024; 19: 8815-30.
- 65-Alghamdi MA. *Metal-Organic Frameworks for Diabetic Wound Healing*. Cureus 2023; 15(5): e39557.
- 66-Pal D, Das P, Mukherjee P, Roy S, Chaudhuri S, Kesh SS, et al. *Biomaterials-Based Strategies to Enhance Angiogenesis in Diabetic Wound Healing*. ACS Biomater Sci Eng 2024; 10(5): 2725-41.

# A Comprehensive Review of the Application of Metal-Organic Frameworks-Based Nanomaterials for Diabetic Wound Healing

Mohammad Ali Ghasemzadeh<sup>\*1</sup>, Sima Banihashemian<sup>1</sup>, Elham Asghari<sup>1</sup>, Mahsa Javaherian<sup>1</sup>

## Review Article

**Introduction:** Wounds are common and inevitable occurrences caused by tissue damage. In diabetic patients, however, such injuries may lead to severe health problems. In individuals with type 2 diabetes, insufficient insulin production prevents the maintenance of normal blood glucose levels. Consequently, glucose in the bloodstream is not adequately absorbed, leading to increased blood sugar levels. Over time, this elevated glucose can damage various organs and result in scarring. Diabetic wounds significantly contribute to the mortality of diabetic patients; therefore, measures should be taken to prevent and heal these ulcers. One method for healing diabetic wounds is the use of metal-organic frameworks (MOFs). MOFs are a group of porous materials consisting of metal ions bonded to organic components. Their unique properties make them promising candidates for diabetic wound healing through mechanisms such as oxygen delivery, controlled drug release, antibacterial properties, and scaffolds for tissue regeneration. Addressing these critical challenges, MOFs offer a novel strategy to enhance the healing of diabetic wounds. Continued research on their design, performance, and biocompatibility is essential to unlock their full potential in clinical applications and ultimately improve patient outcomes. This review article discussed the significance and methods of diabetic wound healing using metal-organic frameworks.

**Conclusion:** Metal-organic frameworks (MOFs) show considerable potential as innovative materials for overcoming the challenges associated with diabetic ulcers.

**Keywords:** Metal-Organic Frameworks; Diabetic Wound healing; Injury; Insulin.

**Citation:** Ghasemzadeh M.A, Banihashemian S, Asghari E, Javaherian M. **A Comprehensive Review of the Application of Metal-Organic Frameworks-Based Nanomaterials for Diabetic Wound Healing.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2026; 34(1): 9775-9802.

<sup>1</sup>Department of Chemistry, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran.

**\*Corresponding author:** Tel: 025-37780001, email: m.a.qasemzade@gmail.com; ma.ghasemzadeh@iau.ac.ir.